Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

Vergleichende tierexperimentelle Untersuchung zur Entstehung sialadenoseähnlicher Veränderungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Winfried Werner Scheitza
aus Bautzen

1983

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

Vergleichende tierexperimentelle Untersuchung zur Entstehung sialadenoseähnlicher Veränderungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Winfried Werner Scheitza
aus Bautzen

1983

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Professor Dr. E. Steinbach
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Breuninger

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Chronologische Literaturübersicht	1
1.2.	Terminologische Entwicklung	5
1.3.	Derzeit gültige Definition	6
1.4.	Ätiologie der Sialadenose	6
1.5.	Praktische Bedeutung	7
1.6.	Bisher durchgeführte Tierexperimente	7
1.7.	Problemstellung	11
2.	EXPERIMENTELLER TEIL	12
2.1.	Methode	12
2.1.1.	Versuchstiere und Haltung	12
2.1.2.	Vorbereitung der Tiere zur Operation	12
2.1.3.	Narkose	12
2.1.4.	Operationsverfahren	13
	Bildteil zu Abschnitt 2.1.4.	14
2.1.5.	Operationsmaterialien und Geräte	16
2.1.6.	Gruppeneinteilung der operierten Tiere	17
	Tabelle 1 (Thyreoid- u. Ovarektomie)	17
	Tabelle 2 (Thyreoidektomie)	18
2.1.7.	Explantation	18
2.1.8.	Histologische Aufbereitung	19
2.2.	Histologisch-anatomische Vorbemerkungen	19
2.2.1.	Vergleich der untersuchten Drüsen beim Menschen und beim Kaninchen	2o
2.2.2.	Pathogenese und Pathohistologie	21
2.3.	Auswertung	22
2.4.	Ergebnisse	22
2.5.	Befunde	23

2.5.1. Makroskopie 23
2.5.2. Mikroskopie 23
2.5.3. Übersicht 24
Tabellen 3 - 5
2.5.4. Graphische Darstellung der Ergebnisse 31
2.5.5. Zusammenfassung der Befunde 33
2.6. Bildteil 34
2.7. Diskussion der Ergebnisse 44

3. ZUSAMMENFASSUNG 5o

4. LITERATURVERZEICHNIS 51

1. EINLEITUNG

1.1. Chronologische Literaturübersicht

Erste Periode: 1886 - 1916

Einige Ärzte beobachten in diesem Zeitraum ein gehäuftes Auftreten von Parotisschwellungen beim Vorliegen bestimmter Lebensveränderungen bzw. Erkrankungen und weisen auf diese Zusammenhänge hin.

Den Anfang macht HARDIN (1886) indem er auf Parotisschwellungen während der Schwangerschaft und in der Lactationsperiode aufmerksam macht.

1903 beobachtet DALCHE die damals sogenannte Parotishypertrophie bei Frauen in der Menopause.

Bei den Fellachen in Ägypten, die meist in Armut leben und landwirtschaftlich tätig sind, beschreibt SANDWITH (1905) Parotisschwellungen.

Auf Proteinmangel in der Ernährung soll der 1911 von FONTOYMONT bei den Bewohnern des Hochplateaus von Madagaskar beschriebene Krankheitszustand Mangy beruhen, der ebenfalls mit Speicheldrüsenschwellungen einhergeht.

Die ersten Berichte über eine Syntropie von schwerer Adipositas oder Gynäkomastie und Speicheldrüsenhypertrophie kommen 1912 von SPRINZEL, der zahlreiche Fälle aufführt.

Nachdem MOHR schon 1913 eine Parotishypertrophie nach Ovarektomie beobachtet hat, schildert er 1914 das gemeinsame Vorkommen von Genitalatrophie, Hypogenitalismus und Parotishypertrophie.

NAGEL (1916) spricht die vorsichtige Vermutung aus, daß es sich bei der sogenannten Parotishypertrophie um eine kompensatorische Vergrößerung der Parotiden bei Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse handeln könnte.

Zweite Periode: 1920 - 1929

Die Notwendigkeit, nach dem noch unbekannten patho-histologischen Substrat der Speicheldrüsenhypertrophie zu fahnden, wird von einigen Wissenschaftlern erkannt.

So stammt von HÄMMERLI aus dem Jahre 1920 die erste ausführliche Beschreibung mit pathologisch-anatomischem Befund. Er stellt ein gleichzeitiges Auftreten von Speicheldrüsenhypertrophien bei Kropf und Nebennierenhyperplasie fest. Histologisch bestehen die Speicheldrüsenveränderungen aus Hypertrophien im Bereich der serösen Acini. Eine Bindegewebsveränderung sowie entzündliche Infiltrate konnte er nicht ausmachen.

DALCHE (192o) schildert genitale Dysfunktionen und Speicheldrüsen - schwellungen ebenso wie BAUER (1924).
1922 beschreiben KÜTTNER, FRENZEL und EHRLICH bei deutschen Soldaten und hungernden polnischen Kindern während und nach dem Ersten Welt - krieg schmerzlose, oft erhebliche Schwellungen, besonders der Parotiden.
Die Syntropie von Dupuytrenscher Kontraktur und Leberzirrhose mit Parotishypertrophie wird 1926 von WEGMANN erörtert.
Nach LANG (1929) besteht bei einem Patienten mit atrophischer Leberzirrhose eine beidseitige Parotisschwellung. Bei der histologischen Unter - suchung des Drüsengewebes ergibt sich eine Hypertrophie der Acini.
Allgemeine innersekretorische Störungen machen ULLMANN (1928) und RÖMER (1927) in Verbindung mit Störungen des vegetativen Nervensystems für das Zustandekommen der sog. Parotishypertrophie verantwortlich.

Dritte Periode: 193o - 1939
Die meisten Autoren bestätigen schon bekannte Beobachtungen, so daß man von einer Stagnation sprechen kann.
1931 fallen PHILLIPS Parotisschwellungen während der Lactationsperiode auf.
FLAUM weist 1932 auf ein gehäuftes Auftreten von Parotishypertrophien bei Diabetikern hin.
M.CAHNE und T.CAHNE veröffentlichen 1933 einen Bericht über einen 17-jährigen Kranken, bei dem gleichzeitig Diabetes mellitus und Hypertrophie der Parotiden vorliegen.
1936 hält DOBREFF, wie schon NAGEL (1916), eine kompensatorische Hypertrophie der Ohrspeicheldrüsen bei Hypofunktion des insulären Systems des Pankreas für möglich.
Bei Avitaminosen innerhalb der ägyptischen Bevölkerung findet KENAWAY (1937) Parotisschwellungen.
Vor der Menstruation stellt RACINE (1939) ein Speicheldrüsensyndrom fest.

Vierte Periode: 194o - 1949
SPOSITO (1942)konstatiert im italienisch sprechenden Raum Parotis - hypertrophie bei portaler Leberzirrhose und Fettleber.
FREUDENBERG (1945) bestätigt den von FLAUM (1932) gegebenen Hinweis

auf ein gehäuftes Auftreten von Parotishypertrophien bei Diabetikern, wie auch MELLINGHOFF im Jahre 1948.
Bei der Hungerdystrophie in der Kriegs- und Nachkriegszeit, in den Gefangenen- und Internierungslagern, sowie bei heimkehrenden Kriegsgefangenen werden von TRAUTMAN und KANTHER (1947), WINKELMANN (1947), GÜLZOW (1948), KANTHER (1948), EIGLER und BOENNINGHAUS (1948) , BERING (1949), BANSI (1949), MELLINGHOFFund HILDEBRAND (1949) wiederholt Speicheldrüsenvergrößerungen beschrieben.
1947 deuten GILLMAN und Mitarbeiter die Speicheldrüsenveränderungen bei den Bantunegern in Afrika als Folge der Mangelernährung. Bei demselben Volksstamm macht DAVIES (1948) auf die Syntropie von Kwashiorkor und Speicheldrüsenschwellung aufmerksam.
Bei den Negern und Mulatten Brasiliens werden 1948 von GUIMARES die Auswirkungen der Mangelernährung auf die chronische Hypertrophie der Parotiden dargestellt.

Fünfte Periode: ab 195o

In den Jahren nach 195o publizieren noch verschiedene Autoren über Speicheldrüsenveränderungen als Folge der unzureichenden Ernährungslage während und nach dem Zweiten Weltkrieg. In Amerika sind dies McCANCE und Mitarbeiter (1951), in Japan TAKAOKA und Mitarbeiter (1952) und in Griechenland ist es KATSILAMBROS (1961).
195o äußert BOLLER die Ansicht, daß die Vergrößerung der Ohrspeicheldrüsen bei dem sthenischen Diabetes fast zum typischen Diabetikergesicht gehört. FRANKE und SEIGE (195o), ZITKA (1951), KORP (1953) BECKER (1958) und RAUCH (1959) erkennen ebenfalls Parotishypertrophien bei Zuckerkranken.
ZITKA berichtet 1951, wie schon andere vor ihm, über Schwellungen aller Speicheldrüsen nach Thiouracilbehandlung im Rahmen einer Hyperthyreosetherapie. Eine thyreoidektomierte Patientin mit nachfolgenden Myxödem - symptomen wird von ALBRIGHT (1954) mit 3-5-3'-L-Trijodthyronin behandelt. Nach zwei Tagen stellt er eine Parotisvergrößerung fest.
FRANKE und SEIGE (195o) veröffentlichen Berichte über Parotishypertrophie bei Oligomenorrhoe, in der Menopause, nach Ovarektomie und bei Hypothyreose gekoppelt mit Genitalhypoplasie und/ oder versagender Sexualfunktion. Ebenfalls berichten sie von beidseitiger Parotishypertrophie

bei einem Patienten mit einem Hypophysentumor, der sich in Akromegalie und einer Keimdrüsenunterfunktion äußert. Sie sehen allgemeine inner - sekretorische und vegetative Störungen als auslösende Faktoren an.
1951 beschreibt MARSIDEN Speicheldrüsenvergrößerungen bei der Bevölkerung von Borneo, ebenso CLARKE (1951).
Speicheldrüsenschwellungen im Zusammenhang mit dem Malabsorptionssyn - drom werden 1951 von MOLNIER und Mitarbeitern, sowie von GOUNELLE dargelegt. Bedeutsam ist auch die Wirkung des Proteinmangels in der Ernährung der Bevölkerung tropischer und subtropischer Regionen auf die Speicheldrüsen. Darüber berichten TROWELL und DAVIES (1952), TROWELL und Mitarbeiter (1952), THOMAS (1955), SANDSTEAD und Mitarbeiter (1955) und DU PLESSIS (1956).
Die 1958 von SALOMON beschriebenen Speicheldrüsenschwellungen bei Pellagra können laut KATSILAMBROS (1961) in analoger Weise bei Vitamin A - Mangel auftreten.
SPOSITO (1951) und BONIN und Mitarbeiter (1954) weisen erneut auf Parotishypertrophie bei Leberzirrhose und Fettleber hin, ROTHBELL und DUGGAN (1957), WOLF und Mitarbeiter (1957),sowie BORSANYIund BLANCHARD (1961) und BORSANYI(1962) machen im Zusammenhang mit chronischem Alkoholismus und Leberzirrhose auf Parotisvergrößerungen im englischsprachigen Raum aufmerksam.
1959 äußern HEMENWAY und ALLEN die Vermutung, daß Parotisschwellungen bei Geisteskranken möglicherweise darauf beruhen, daß infolge Nahrungsverweigerung über längere Zeit Proteinmangelzustände vorliegen.
COMPANACCI (1960) und ALTILA und Mitarbeiter (1961) finden eine Syntropie von Parotishypertrophien bei Bronchialasthma und Emphysembronchitis, besonders nach längerer Behandlung mit Noradrenalinabkömmlingen, wie z. B. Isoproterenol.
1956 inauguriert RAUCH ein sogenanntes AOP-Syndrom, das beim Zusammentreffen von Adipositas, Oligomenorrhoe und Parotisschwellung vorliegt. Er glaubte zu diesem Zeitpunkt, eine Schädigung der Regio infundibularis des Diencephalons annehmen zu können. Seiner Meinung nach sollen bei den hormonbedingten Sialadenosen in 45 % der Fälle hypophysäre und zu 35 % thyreogene Störungen klinisch nachweisbar sein (1959). Im gleichen Jahr werden von ihm Sialadenosen neurogener Natur bei peripheren vegetativen Störungen nach Kardiospasmus, Darmkoliken, Reizung der cervicalen Gang-

lien oder des N. facialis beschrieben.
SEIFERT beobachtet 1960 Speicheldrüsenvergrößerungen bei Reizzuständen der vegetativen Ganglien im Kopf - und Halsbereich oder bei diencephalen Störungen.
1960 stellt LANGER fest, daß eine Sialadenitis häufig mit einer Sial - adenose verquickt ist, und zwar derart, daß eine Sialadenose eine Sialadenitis und umgekehrt eine Sialadenitis eine Sialadenose auslösen kann.

1.2. Terminologische Entwicklung

Die Begriffe " Parotidosen " und " Submaxillosen " werden bereits 1955 von REDON geprägt.
1956 spricht RAUCH, 1958 BECKER, 1959 KLEY, 1960 BORSANYI und BLANCHARD und 1960 LANGER von der sogenannten Speicheldrüsenschwellung. 1959 zählt RAUCH noch die mesenchymalen Sialosen bzw. die allergischen Sialosen zu den Sialadenosen. Von ihm stammen die Bezeichnungen Sialoadenose bzw. Sialose (RAUCH 1959/1960).
Durch den Begriff Sialose legt RAUCH (1959) das Hauptgewicht auf das Drüsensekret. Möglicherweise kann man dies durch seine intensive Beschäftigung mit diesem Teil der Erkrankung zu erklären versuchen. Von RAUCH (1961) stammen auch die ersten vergleichenden Untersuchungen der Elektrolytwerte des Speichels bei der Sialadenose und der Sialadenitis. Die Sialadenose führt zu verminderten Natriumwerten bei normalen oder erhöhten Kaliumwerten. Dagegen sind bei der Sialadenitis die Natrium- und Eiweißwerte erhöht.
Den Ausdruck Sialose statt Sialadenose hält SEIFERT (1960) trotz seiner Kürze für wenig geglückt, da es sich bei der Erkrankung in gleicher Weise um eine Veränderung der Drüsenzellen und des Drüsensekrets handelt. SEIFERT (1960/1962) führt die heute gültige Bezeichnung Sialadenose ein. Damit ist der Vielfalt der Namensgebung ein Ende gesetzt.

1.3. Derzeit gültige Definition

Sialadenosen sind nichtentzündliche, parenchymatöse Erkrankungen der Kopfspeicheldrüsen infolge Stoffwechsel- und sekretorischer Störungen. Klinisch sind diese Erkrankungen durch schmerzlos verlaufende, chronisch rezidivierende Speicheldrüsenschwellungen charakterisiert, die vielfach doppelseitig auftreten und mit einer Dyschylie vergesellschaftet sind. Eine Einordnung in die klinischen Syndrome, die mit Speicheldrüsen - schwellungen einhergehen (Sjögren-, Heerfordt-, Mukulicz- Syndrom) ist auf Grund der morphologischen Veränderungen nicht mehr zu vertreten. Unter dem Gesichtspunkt einer morphologischen Lokalisation der Parenchymalteration ist eine weitere Aufteilung in acinäre und canaliculäre Sialadenosen möglich, unter ätiologischen Gesichtspunkten eine Unter - teilung in neurohormonal, endokrin, metabolisch und durch andere Faktoren ausgelöste Sialadenosen. Schließlich kann auch die Art der vorherrschenden Sekretionsstörung (Proteo-Dyschylie u.a.) als zusätzliches Ordnungsprinzip herangezogen werden (SEIFERT 1964).

1.4. Ätiologie der Sialadenose

Es lassen sich folgende Ursachenkomplexe unterscheiden:

- exogene Faktoren: a) alimentäre Ursachen: - Proteinmangel
  - Vitaminmangel
  - z.Z.noch unbek.Faktoren
  b) Alkoholabusus
  c) Pharmaka (Noradrenalinabkömmlinge, Thiouracil)

- endogene Faktoren: a) neurogene Dysfunktionen: - zentrale
  - periphere
  b) endokrine kybernetische Störungen
  - der Hypophyse
  - der Schilddrüse
  - des Pankreas
  - der Nebennieren
  - der Keimdrüsen.

Es läßt sich konstatieren, daß die Ätiologie der Sialadenose manigfaltig erscheint und ihre Syntropie mit anderen Krankheiten sehr vielgestaltig ist.

Eine Wertung der verschiedenen ätiologischen Faktoren ist auf Grund der Multikausalität der Erkrankung bis heute nicht möglich.

1.5. Praktische Bedeutung

SEIFERT weist 1960 darauf hin, daß die Speicheldrüsenschwellung nur ein örtliches Symptom eines generalisierten Krankheitsgeschehens ist, das durch übergeordnete ätiologische Faktoren ausgelöst wird. Erkennt ein Arzt bzw. Zahnarzt eine Sialadenose, so kann er, nachdem er differentialdiagnostisch gegenüber Tumor und Entzündung abgegrenzt hat, an eine hinter der Sialadenose verborgene Krankheit denken.

1.6. Bisher durchgeführte Tierexperimente

a) Untersuchung der exogenen Faktoren

aa) Vitaminmangel

FIORI-RATTI (1956) erzeugt bei Ratten und Meerschweinchen Avitaminosen (A, B_1, C, E). Histologisch ergibt sich im Frühstadium eine Hyperfunktion, die im Spätstadium in eine Hypofunktion übergeht.
Experimentelle Sialadenosen nach Vitamin -A-Mangel bei Ratten werden von KATSILAMBROS (1961) beschrieben und auch von BORSANYI und BLANCHARD (1962) kurz erwähnt. Morphologisch handelt es sich dabei um eine Parotishypertrophie mit Acinusschwellung.

ab) Proteinmangel

Durch eiweißarme Kost erzeugt LUCKNER (1949) bei Ratten eine Vergrößerung der Parotis. Die Rolle der Eiweißernährung läßt sich experimentell daraus ableiten, daß besonders die Rattenparotis bei vorwiegender Fleisch - und Milchkost ein höheres Gewicht (BRIEGER 1939) durch Acinusschwellung (SCHMIDT 1959) erreicht, während das Drüsengewicht bei Pflanzenkost niedriger bleibt.
SEIFERT (1960/1962) imitiert bei Ratten Eiweißmangel durch Störung des Eiweißstoffwechsels, wobei sich makroskopisch keine eindeutigen Veränderungen zeigen. Es ergibt sich eine Proteodyschylie. Histologische Untersuchungen zeigen eine Auflösung des Ergastoplasmas, sowie eine Vakuolisierung und schleimige Metamorphose des Zytoplasmas. Die

Kerne werden pyknotisch und schmal, Enzymgranula schwinden. In den Endstadien finden sich Acinusdestruktionen mit Zellnekrosen und interstitiellem Ödem. Nach zusätzlicher Noradrenalineinwirkung kommt es zu einem Anstieg des Drüsengewichts der Gl. parotis bis auf den fünffachen Ausgangswert. Anfangs findet SEIFERT (1962) eine Acinushypertrophie mit Volumenzunahme der Acinusepithelien auf das Doppelte der Norm. Außerdem tritt eine Anpassungshyperplasie mit starkem Anstieg der Mitoserate in Erscheinung. Hypertrophie und Hyperplasie zeigen einen undulierenden Verlauf. ERSHOFF und LEVIN (1962) beschreiben eine Hypertrophie der Submandibularis bei Ratten durch Verabreichung von getrocknetem,entfettetem Rohpankreas.

b) Untersuchung der endogenen Faktoren

ba) Neurogene Komponenten und Pharmaka

Reflektorische, neurologische Mechanismen liegen wahrscheinlich der Submandibularisschwellung zugrunde, die nach Amputation der unteren Incisivi bei Ratten entsteht (WELLS und Mitarb. 1959/1961, WELLS 196o, WELLS und MUNSON 196o, WELLS und HANDELMAN 1961, HANDELMAN und WELLS 1961/1963, WELLS 1962). Das Submandibularisgewicht steigt innerhalb von 28 Tagen auf den doppelten Ausgangswert an. Die Vergrößerung beruht auf einer Acinushypertrophie. Mitosesteigerungen oder Gangveränderungen fehlen. Der Wachstumseffekt tritt nach mehrfacher oder beidseitiger Amputation verstärkt auf und ist auf der Amputationsseite größer.

Eine gleichartige Wirkung auf das Submandibulariswachstum hat die Resektion der Alveolarnerven. Durch pharmakologische Untersuchungen versucht WELLS,die These zu untermauern, daß das sympathische Nervensystem eine wichtige Rolle bei der Regulation des Wachstums der Speicheldrüsen spielt. Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Isoproterenol kommt es zu einer zusätzlichen Steigerung der Submandibularishypertrophie bei Incisoramputation.

Eine Submandibularisvergrößerung bleibt aus, wenn gleichzeitig Barbiturate verabreicht werden oder eine Ausschaltung des Sympathikus durch Extirpation des gleichseitigen Ganglion cervicale craniale oder Ganglienblocker, wie z.B. Dibenamin, vorgenommen wird. Es

kommt dabei lediglich zu einer mäßigen Atrophie der Submandibularis (HANDELMAN und WELLS 1961), wobei die Reduktion des Amylasegehaltes ausbleibt (KRIDAKORN und Mitarb. 1961)
1960 stellt SNELL nach präganglionärer Parasympathektomie bei der Ratte eine Atrophie der Drüsenacini und der Streifenstücke der Gl. submandibularis und der Gl. sublingualis fest.

bb) Endokrine kybernetische Komponenten und Pharmaka

LACASSAGNE (1940) und RAYNAUD (1960) weisen nach, daß bei Nagetieren die Speicheldrüsen geschlechtsspezifische Unterschiede in Größe und Kernanordnung besitzen.
1959 erarbeiten ATKINSON und Mitarb. geschlechtsbedingte Unterschiede im Gewicht der Submandibularis bei der Maus. Das Gewicht der männlichen Drüsen ist um ca. 1/5 größer als das der weiblichen. Nach Gonadektomie sinkt es bei den weiblichen Tieren noch stärker. Nachdem die gonadektomierten Tiere mit Androgen behandelt sind, weisen die Drüsen bei beiden Geschlechtern ein höheres Gewicht auf. Der Sexualdimorphismus der sekretorischen Tubuli kommt darin zum Ausdruck, daß dieser Abschnitt des Speichelgangsystems bei männlichen Ratten nach der Pubertät etwa 50 % des Drüsengewichts der Submandibularis ausmacht. (GRAND und LEBLOND 1949, JUNGQUEIRA und Mitarb. 1949, HARVEY 1952, EARTLY und LEBLOND 1954, CLARK und Mitarb. 1957, ATKINSON und Mitarb. 1959, SHAFER und Mitarb. 1959, SREEBNY 1960, SHAFER und MUHLER 1960, SEIFERT 1960, DESCLIN 1960, KITTEL 1960)
Eine Hyperplasie läßt sich bei männlichen Tieren besonders durch Testosteron und Thyroxin, eine Atrophie durch Hypophysektomie oder durch Thiouracil hervorrufen. WELLS und Mitarb. untersuchen 1958 den Einfluß von Thyroxin auf das Gewicht der Gl. submandibularis bei männlichen Ratten. Die Gewichtszunahme nach Thyroxinapplikation ist nicht von der Präsenz des Testes bzw. des Testosterons abhängig. Nach Hypophysektomie treten vor allem Veränderungen der Parotis (Gewichtsabnahme um durchschnittlich 30 % innerhalb von 7 Tagen, Abnahme der Acinusgröße, der Zymogengranula und des Amylasegehaltes) und der Submandibularis (Abnahme der Protease) auf. (BAKER und Mitarb. 1956, DEWEY 1958, SHAFER und Mitarb. 1959 AMATSU 1960)
Adrenalektomie bewirkt eine Atrophie der Speicheldrüsenacini (AMATSU 1960, ANGERVALL und Mitarb. 1963), ACTH und Cortison dagegen eine ver-

stärkte PAS-Reaktion in den Acini der Submandibularis und eine Vergrößerung der sekretorischen Tubuli (BAKER 1952, AMATSU 196o).
CURBELO und Mitarb. (1974) erforschen die Wirkung von Östradiolbenzoat auf die Sialinsäurekonzentration zuvor kastrierter weiblicher Ratten. Die Kastration bewirkt eine Abnahme der Sialinsäurekonzentration, die jedoch durch Östradiolbenzoatapplikation zum Ansteigen gebracht werden kann.
WHITE und Mitarbeiter arbeiten 1975 mit einer ähnlichen Versuchs - anordnung.Sie richten ihr Augenmerk jedoch auf die Auswirkungen der Ovarektomie und Östrogen-bzw. Progesteronmedikation auf die Morphologie der Gl. submandibularis bei Ratten. Die Ovarektomie führt zu einer Abnahme der prozentualen Tubulusverteilung. Nach Hormongabe steigt diese wieder an.
Die Auswirkungen hoher Katecholamindosen auf die Speicheldrüsen bei Ratten und Mäusen beobachten SELYE und Mitarb. 1961, BROWN-GRANT 1961, BORSANYI und BLANCHARD 1962, SEIFERT 1962, FISCHER und KAWAI 1962, SCHNEYER 1962, WELLS 1962 und SEIFERT 1963. Dabei erweisen sich die Noradrenalinderivate Isoproterenol (N-Isopropyl-Noradrenalin-Hydrochlorid) und Aludrin (N-Isopropyl-Noradrenalin-Sulfat) als besonders wirksam. Die kurzfristige Einwirkung von Noradrenalin (1-3 Wochen) löst starken Speichelfluß aus und ruft innerhalb einer Woche ein mumpsartiges Erscheinungsbild bei den Versuchstieren hervor. Die Speicheldrüsenschwellung beruht anfangs auf einer starken Acinushypertrophie mit erhöhter Mitosefrequenz. Durch die Funktionssteigerung schwellen die Epithelien der Streifenstücke an und zeigen zuerst eine basale Aufhellung. Perikanalikulär kommt es zu einem Ödem und starker Hyperämie. Nach längerer Dauer der Sekretionssteigerung sind Zeichen der Zellerschöpfung zu erkennen (SEIFERT 1963), wobei die Epithelhöhe abnimmt und im Extremfall endothelartig abgeflachte Gangauskleidungen resultieren.
Durch direkte Parasympathikominetika, wie Pilocarpin, tritt eine Potenzierung der Noradrealinwirkung ein. Adrenergische Ganglienblocker (Dibenamin) führen anfangs zu einer verzögerten Wirksamkeit des Noradrealineffektes, können jedoch nach der ersten Versuchswoche die Drüsenvergrößerung nicht verhindern.Monoaminooxidasehemmer (Marsilid, Pyrogallol) verändern die Stimulierung der Speicheldrüsen unter

Noradrenalineinwirkung nicht.
KMOCH und Mitarb. (1977) und THITIKUNRAT (1977) imitieren die Sialadenose der Menopause durch Ovarektomie und eine Streßsituation durch Aludringabe. Dabei ergibt sich, daß sowohl die Hyperplasie als auch eine Hypertrophie der Rattenparotis eintritt. Die Parotis nimmt makroskopisch an Gewicht und Größe zu. Auch ihre Zellgröße erhöht sich histometrisch nachweisbar mit steigender Aludrindosis. Diese Befunde sind besonders statistisch signifikant nach Ovarektomie.
TALLAREK findet 1980 an ovarektomierten Kaninchen Strukturveränderungen in allen drei großen Kopfspeicheldrüsen, die er als Ausdruck einer Sialadenose interpretiert.
Allen Autoren ist es im Rahmen ihrer Versuchsanordnungen gelungen, verschiedene Veränderungen nachzuweisen. Diese Veränderungen betreffen das Gewicht, die Struktur, die histo- und biochemischen Eigenschaften, sowie das elektronenmikroskopische Bild der Speicheldrüsen bei den unterschiedlichen Tierspezies.

1.7. Problemstellung

Obwohl die ersten Berichte über Parotisschwellungen in Syntropie mit anderen Erkrankungen schon ca. 100 Jahre zurückliegen, sind erst seit ca. 30 Jahren Versuchsanordnungen an unterschiedlichen Tierspezies bekannt, welche die Genese der Sialadenose zu ergründen versuchen.
In der gesamten Literatur, sogar in der Übersicht von BUCHNER und SREEBNY (1972), gibt es aber keinen direkten Hinweis auf den Einfluß sowohl von Thyreoidektomie als auch von simultan durchgeführter Ovar- und Thyreoidektomie auf die experimentelle Entstehung sialadenoseähnlicher Veränderungen.
Zu diesem Zweck soll in der vorliegenden Arbeit der alleinige Einfluß von Thyreoidektomie und simultaner Ovar- und Thyreoidektomie auf die experimentelle Erzeugung sialadenoseähnlicher Veränderungen vergleichend analysiert werden. Es werden 13 Kaninchen thyreoidektomiert und 12 Kaninchen thyreoid- und ovarektomiert. Die Gl. parotis und die Gl. submandibularis werden nach einem Zeitraum von 4 - 26 Wochen histologisch bewertet.

2. EXPERIMENTELLER TEIL

2.1. Methode

2.1.1. Versuchstiere und Haltung

Für das Experiment sind 22 weibliche und 1o männliche Kaninchen verwendet worden. Das durchschnittliche Gewicht betrug 4.1 kg. Alle Kaninchen stammen aus der Züchtung Schmidt in Holzgerlingen (Baden-Württemberg). Vor dem operativen Eingriff waren die Tiere 2-3 Tage im Hygieneinstitut der Universität Tübingen untergebracht.
Für die Zeit der Versuchsdauer wurden die beim Züchter Henke in Gomaringen (Baden-Württemberg) einzeln in Holzställen untergebrachten Tiere mit üblichem Kaninchenfutter, Gras, Karotten, Rüben und Trockenfutter sowie Wasser ad libitum ernährt.

2.1.2. Vorbereitung der Tiere zur Operation

Vor der Operation wurde den vom Züchter kommenden Tieren Gelegenheit gegeben, sich an ihre neue Umgebung zu gewöhnen. Auf diese Weise versuchte man, möglichen Komplikationen intra operationem, welche auf einem zu abrupten Ortswechsel beruhen, vorzubeugen.
Eine Untersuchung der Tiere diente zur Beurteilung des Allgemeinzustandes, sowie der Geschlechtsbestimmung.
Zur Darstellung der Gefäße des Ohres wurde jeweils ein Ohr rasiert. Die Rasur und Desinfektion des Operationsfeldes erfolgte erst in Narkose.

2.1.3. Narkose

Als Basisnarkotikum wurden Hexobarbital-Natrium (Evipan-Natrium^{R}) bzw. Thiopental-Natrium (Trapanal^{R}) in einer Menge von 1o-2o mg/kg Körpergewicht langsam in die laterale Ohrmuschelvene injeziert. Die Ovarektomie wurde unter Äthernarkose im " Offenen System " durchgeführt. Bei der Thyreoidektomie zeigte es sich als vorteilhaft, die Injektionsnarkose durch weitere, von der Narkosetiefe abhängende, Nachinjektionen kleiner Mengen Hexobarbital-Natrium zu prolongieren. Eine zusätzliche Lo-

kalanästhesie mit Xylocain^{R} (lo ml zu o.5 %) und o.2 ml Suprarenin^{R} erschien wegen der reichlichen Innervation und Blutversorgung des OP-Gebietes notwendig.

2.1.4. Operationsverfahren

Sobald eine genügende Narkosetiefe eingetreten war, wurde die Kanüle, die der Injektion des Basisnarkotikums gedient hat, aus der lateralen Ohrmuschelvene entfernt und durch einen besser fixierbaren Butterfly ersetzt. Nachdem das Operationsgebiet im Bereich des Halses bzw. des Unterbauches mit einem Haarscherer rasiert worden war, wurde das Tier auf den OP-Tisch gebracht und in Rückenlage mit Schnüren an den vier Extremitäten angebunden. Dies diente der besseren Fixation. Zur Retroflexion des Kopfes wurde der Hals mit einem Keil unterlegt; dadurch ist die Freihaltung der oberen Atemwege gewährleistet und der Vorderhals liegt frei und ist gespannt.
Subcutane Quaddeln wurden mit ca. 4 ml der oben angeführten Lösung aus Xylocain^{R} / Suprarenin^{R} gesetzt. Ein Hautschnitt, der in Höhe des durch die Haut palpierbaren Cartilago thyreoidea beginnt, verläuft von dort in der Medianen ca. 4 cm nach caudal. Nachdem Fascie und subcutanes Fettgewebe präpariert worden waren, wurden die Halsmuskeln sorgsam durchtrennt und mit Wundhaken nach lateral gehalten. Die Gl. thyreoidea wird mit ihren beiden nach ventral schmaler werdenden und sich oft in einem Isthmus treffenden, trapezförmigen, flachen, rötlichen Lappen auf der Trachea liegend sichtbar. (Abb.1) Sie erstreckt sich im Bereich der ersten 9-12 Trachealknorpel nach caudal. Dies entspricht einer Länge von ca. 15-17 mm. Der Isthmus glandulae thyreoideae bedeckt oft mediane Anteile der 5.-9. Trachealknorpel.
Caudal des Cartilago cricoidea beginnend, wird auf den Trachealknorpeln die Gl. thyreoidea im Bereich des Isthmus vorsichtig unterminiert. Sodann werden zwei Klemmen im unterminierten Teil eingeführt und geschlossen. Der Isthmus kann jetzt ohne Blutungsgefahr durchtrennt werden. Der eine Lappen der Gl. thyreoidea wird im Anschluß nach dorsal auf der Trachea präpariert. Dabei ist besondere Vorsicht geboten, denn die Gl. thyreoidea tangiert mit ihren dorsolateralen Abschnitten die Gefäßnervenscheide. Der N. recurrens liegt der Drüse an oder durchdringt sogar noch Tei-

Bildteil zu Abschnitt 2.1.4.

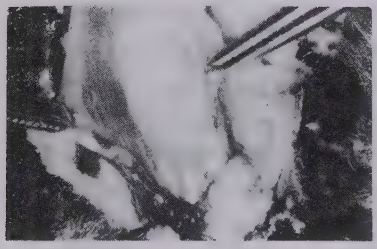


Abb.1 Operationssitus
Thyreoidektomie

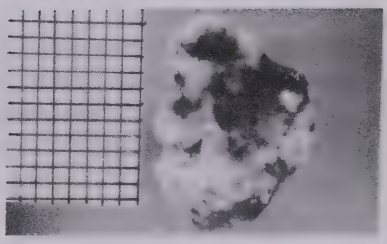


Abb.2 Schilddrüsenlappen

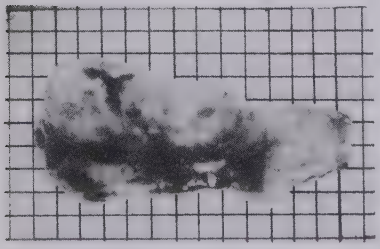


Abb.3 Schilddrüsenlappen

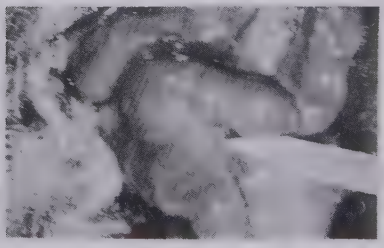


Abb.4 Uterus duplex

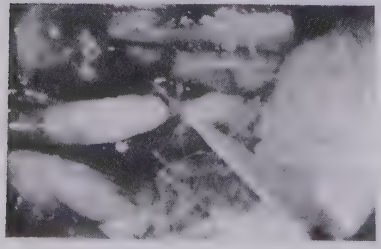


Abb.5 Ligatur der
A.ovarica

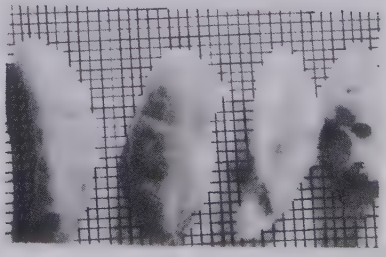


Abb.6 Ovarien

Maßstab: ein Quadrat entspricht jeweils 1 mm^2

le von ihr. Nachdem die zuführenden Gefäße ligiert und durchtrennt worden sind, kann zuerst der eine, danach der andere Lappen der Gl. thyreoidea subtotal bzw. total ektomiert werden. (Abb.2 u. 3)
Auf die G.e parathyreoideae ist nicht im besonderen zu achten, da beim Kaninchen zahlreiche akzessorische Nebenschilddrüsen im Hals und im oberen Brustabschnitt vorkommen (HABERLAND 1926).
Mit Catgutknopfnähten werden die beiden auseinandergezogenen Teile der rechten und linken medianen Halsmuskeln verbunden. Nebacetin^{R} Puder wird eingebracht. Atraumatische Einzelknopfnähte aus Seide fügen die Hautteile aneinander, nachdem zuvor das subcutane Fettgewebe repla - ziert worden ist. Die lokale Infektionsprophylaxe bildet der Nebace - tin^{R} Sprühverband.
Bei den Tieren, bei welchen sich eine zusätzliche Ovarektomie anschloß, wurde auf die Äthernarkose im "Offenen System" übergegangen. Dabei war die Relaxation der Bauchmuskulatur und - eingeweide besser. Das Tier mußte mit dem Kopf eine seitliche Lage einnehmen.
Mit einem 4-5 cm langen medianen Schnitt wurde im Bereich des Unterbauches die Oberhaut durchtrennt. Die Durchtrennung der Muskulatur sowie des Peritoneums erfolgte lateral der Linea alba. Sie erforderte besondere Sorgfalt, um eine Verletzung des Darmes oder der Blase zu vermeiden. Nachdem der Darm mit Hilfe einer sterilen Lage in den Oberbauch abgedrängt worden ist, erkennt man den Uterus duplex an der Ga - belung der beiden Hörner. (Abb. 4 Pfeilspitze)
Den Uteruskanälen folgend gelangt man zuerst an die Tubae uterinae und danach an die Ovarien, welche sich als weißlich-graue, länglich-ovale Gebilde mit den typischen Follikelblasen darstellen. Sie sind mit dem Ligamentum latum uteri sinistrum bzw. dextrum in Höhe des 4. Lenden - wirbels an der Bauchrückwand befestigt.
Das Mesovar wird mit einer stumpfen, gebogenen Gefäßklemme erfaßt und die A.ovarica ligiert. (Abb.5) Die Ovarien kann man nach Durchtrennung des Mesovars distal der Ligatur leicht und unblutig mit der Pinzette aus ihrem Fettpolster lösen und entfernen. (Abb. 6) Die zum Abdrängen des Darmes eingelegte Lage kann nun entfernt werden. Einige Tropfen Nebacetin^{R}Lösung werden als Infektionsprophylaxe in die offene Bauchhöhle instilliert. Die Naht der Muskulatur samt Peritoneum wird mit atraumatischen Einzelknopfnähten aus resorbierbarem Material (Catgut 4xo) aus-

geführt. Die Haut wird mit nicht resorbierbaren atraumatischen Einzelknopfnähten der Stärke 3xo (HABERLAND 1926) vernäht. Nebacetin^{R} Sprühverband wird als lokale Infektionsprophylaxe am Ende der Operation appliziert. Eine spätere Nahtentfernung war nicht notwendig, da sich die Nähte der Haut nach einiger Zeit von alleine abstoßen. Auf eine postoperative Antibiotikagabe wurde bewußt verzichtet. Ebenso konnten nicht immer die strengen Maßstäbe der Asepsis erfüllt werden, was jedoch bei Kaninchen wegen ihrer erstaunlich guten Infektabwehr in bestimmten Grenzen erfahrungsgemäß zu vertreten ist.

2.1.5. Operationsmaterialien und Geräte

Präparate:	Kodan^{R} Spray (Schülke u. Mayr)
	Evipan-Natrium^{R} (Bayer Leverkusen)
	Trapanal^{R} (Byk-Gulden)
	Narkoseäther (Höchst)
	Xylocain^{R} Injektionslösung o.5 % (Astra Chemicals)
	Suprarenin^{R} Injektionslösung (Höchst)
	Nebacetin^{R} Lösung (Byk-Gulden)
	Nebacetin^{R} Puder (Byk-Gulden)
	Nebacetin^{R} Sprühverband (Byk-Gulden)
	7o % Alkohol
	physiologische Kochsalzlösung
Verbrauchsmaterialien:	Tupfer steril
	Kompressen steril
	Moltex-Moltan Tücher
	Glovex-Vinyl-Handschuhe
	Travenol OP-Handschuhe steril
	Spritzen 5 ml u. lo ml
	Kanülen o.55 x 25 Termo
	Butterfly 21 Int (o.8 mm/Venofix o.8-G21R)
	Ohrmarken (Kennzeichnung der operierten Tiere)
	Nahtmaterial: Catgut Chrom
	Seide
	Cat plain
	Perlon

Instrumente:

geballte Einmalskalpelle (Größe 15)
2 anatomische Pinzetten
2 chirugische Pinzetten
1 zahnärztliche Pinzette
2 Scheren klein gebogen
1 Schere klein gerade
1 Schere groß gebogen
1 Retraktor
2 Wundhaken
3 Klemmen gebogen
2 Klemmen gerade
1 Nadelhalter
2 Gefäßklemmen
11 Aesculap-Favorita-Haar-Scherer

2.1.6. Gruppeneinteilung der operierten Tiere

Tabelle 1 Thyreoid - u. Ovarektomie

	Tier-Nr.	Gewicht	Beobachtungszeitraum
Gruppe A	o88	3.3 kg	4 Wochen
	o87	3.3 "	"
	112	3.8 "	"
Gruppe B	115	4.1 "	12 Wochen
	116	3.6 "	"
	11o	4.4 "	"
Gruppe C	113	3.6 "	18 Wochen
	114	4.7 "	"
	117	3.8 "	"
Gruppe D	118	4.3 "	26 Wochen
	119	3.5 "	"
	12o	4.4 "	"

Tabelle 2 Thyreoidektomie

	Tier-Nr.	Geschlecht	Gewicht	Beobachtungszeitraum
Gruppe 1	101	w	6.0 kg	5 Wochen
	107	w	4.0 "	"
	109	w	4.2 "	"
Gruppe 2	072	m	3.8 "	10 Wochen
	103	m	4.1 "	"
	105	w	4.7 "	"
Gruppe 3	075	w	3.8 "	15 Wochen
	076	m	4.2 "	"
	077	m	3.7 "	"
Gruppe 4	080	m	4.2 "	20 Wochen
	091	w	4.2 "	"
	092	m	6.2 "	"
Gruppe 5	086	w	4.2 "	25 Wochen
	089	w	3.6 "	"
	090	m	4.1 "	"

w = weiblich, m = männlich

2.1.7. Explantation

Nach Tötung und Decapitierung der Tiere, jeweils zur gleichen Tageszeit, wurde zur Darstellung der Gl. parotis und der Gl. submandibularis die Haut in der Medianen durchtrennt und nach dorsocranial präpariert. Die G.e submandibulares sind dann jeweils medial des Corpus mandibulae als bohnenförmige, rotbräunliche, solitäre Gebilde zu erkennen und leicht in toto zu entfernen. Die Lage der Gl. parotis ähnelt der beim Menschen. Ihre Entnahme erfordert eine besondere Sorgfalt, da die rosa bis hellrote Drüse mit ihrer Faszie im umgebenden Gewebe verwachsen ist.

2.1.8. Histologische Aufbereitung

Die Präparate wurden in 5 %-iger neutraler Formalinlösung fixiert. Nach 24 Stunden wurde die Lösung nochmals erneuert, um auch eine Fixierung der größten Präparate zu gewährleisten. Entwässerung und Vorbereitung zum Einbetten erfolgte automatisch im Autotechnikon. Anschließend wurden die Präparate in flüßigem Paraplast eingebettet (ROMEIS 1968). Von jedem Präparat wurden mindestens 3o Schnitte mit einer Schnitt - stärke von 5 µm hergestellt. Die Parafinschnitte wurden mit "Streckwasser" (5o ml Aceton und 32 Tropfen Methylbenzoat auf 25o ml Aqua dest. aufgefüllt) über einer 4o° C warmen Heizplatte auf Objektträger aufgezogen. Das Austrocknen der aufgezogenen Schnitte erfolgte im Brutschrank bei 41° C über Nacht.

Folgende Färbungen wurden durchgeführt:

a) HE-Färbung (Hämatoxylin-Eosin)
   Sie ist besonders geeignet als Übersichtsfärbung. Die Zellkerne färben sich blau, Protoplasma und elastische Fasern blaßrosa, kollagene Fasern, Muskelgewebe und Erythrozyten erscheinen rot.

b) PAS-Reaktion (Perjodsäure-Schiff-Reaktion)
   Nach McManus Vorfärbung mit Alzianblau. PAS-positive Substanzen, wie Polysaccharide, neutrale Mucopolysaccharide, Muco- und Glycoproteine färben sich rosa bis rotviolett. Die Vorbehandlung mit Alzianblau zeigt saure Mucopolysaccharide leuchtend blau (ROMEIS 1968).

2.2. Histologisch-anatomische Vorbemerkungen

Die Speicheldrüsen sind ektodermalen Ursprungs. Auf dieser entwicklungsgeschichtlichen Grundlage erklärt sich der grundsätzlich gleichartige Bau der Kopfspeicheldrüsen. Aus einem sich in die Tiefe entwickelnden Epithelwachstum , das mit Knospung und Teilung der Anlage einhergeht, entsteht ein Drüsenbäumchen mit einem Gangsystem, an dessen Ende Acini aufsitzen. Diese stellen die teilungsfähigen Einheiten der tubuloacinären Drüsen dar. Das unter Teilung der Anlage ablaufende Wachstum führt zu einer in allen Drüsen gleichartigen Gliederung

des Gangsystems in Endstück, Schaltstück, Speichelrohr und den Ausführungsgang.

Die großen Speicheldrüsen zeigen im Aufbau eine Gliederung in Läppchen aus Drüsenendstücken. In dem lockeren Bindegewebe der Läppchengrenzen verlaufen Blut- und Lymphgefäße, die Nervenfasern und die Drüsenausführungsgänge (BECKER 1979).

Im Acinussystem vollzieht sich die Bildung der Enzyme und Muzine (Proteochyli und Mucochyli). Das Gangsystem ist der Ort der Wasser-und Elektrolytregulation (Hydrochyli). Es sind nach dem Bau und nach der Funktion zwei Acinusanteile zu unterscheiden (BECKER 1979):

a) Die seröse Acini weisen nur ein schmales punktförmiges Lumen auf. Zwischen den Epithelzellen liegen Sekretkapillaren. Das Zytoplasma der Zellen enthält ein gut entwickeltes endoplasmatisches Retikulum, Ribosomen, Sekret und Proenzymgranula sowie ein Golgi-Feld und Mitochondrien. Die größeren runden Zellkerne liegen in den basalen Zellabschnitten.

b) Die mucösen Acini sind durch ein weiteres Drüsenlumen gekennzeichnet. Das Zytoplasma der Zellen zeigt einen gleichmäßigen wabigen Aufbau. Die eingebuchteten dichten Zellkerne liegen an der Zellbasis. Im Bereich der Acini und der Schaltstücke liegen zwischen den sezernierenden Drüsenzellen und der Basallamelle Myoepithelzellen, die durch Kontraktion den Transport des Schleimes unterstützen.

2.2.1. Vergleich der untersuchten Drüsen beim Menschen u. beim Kaninchen

a) Gl. parotis: Beim Vergleich der Ohrspeicheldrüsen stellt man eine weitgehende Analogie fest. Diese Analogie betrifft makroskopisch die serösen Endstücke, die langen, engen, verzweigten mit einschichtigem, flachen Epithel ausgekleideten Schaltstücke, die sehr gut ausgebildeten Sekretrohre, die Ausführungsgänge, sowie die im Stroma vorhandenen Fettzellen.

b) Gl. submandibularis: Bei der zweitgrößten Kopfspeicheldrüse handelt es sich beim Menschen um eine zusammengesetzte

tubuloacinöse, z.T. tubulöse Drüse. Beim Kaninchen dagegen ist sie homogen tubulo-acinös. Seröse Acini dominieren beim Menschen. Einzelne mucöse Acini mit serösen Halbmonden sind eingestreut. Beim Kaninchen liegen ausschließlich seromucöse Acini vor. Die Schaltstücke sind beim Kaninchen, im Gegensatz zu den beim Menschen vorkommenden, granuliert. Im Bereich der Sekretrohre, der Ausführungsgänge und des Bindegewebes herrscht weitgehend Übereinstimmung. (ORBAN 1972, SHAKEFORD und WILBORN 1968, BUCHER 1973)

2.2.2. Pathogenese und Pathohistologie

Primär beruht die Speicheldrüsenvergrößerung bei der Sialadenose auf einer Massenzunahme des sekretorischen Parenchyms. Bei längerer Dauer der Erkrankung können sich daran sekundäre Veränderungen anschließen. In der formalen Pathogenese lassen sich vier Stadien unterscheiden:

a) Primärstadium mit Hypertrophie (GILLMAN und Mitarb. 1947, BONNIN und Mitarb. 1954, SANDSTEAD und Mitarb. 1955, DECHAUME und Mitarb. 1955, DU PLESSIS 1956, SALOMON 1958, JANSEN 1959, HEMENWAY und ALLEN 1959, BORSANYI und BLANCHARD 1960, KATSILAMBROS 1961, BORSANYI 1962) und Hyperplasie der enzymbildenden Acini. Das Zytoplasma der Acinusepithelien ist stark geschwollen und enthält anfangs als Ausdruck einer erhöhten sekretorischen Leistung am apikalen Zellpol vermehrt Enzymgranula.
b) Sekundärstadium mit Erschöpfung der sekretorischen Drüsenfunktion. Das morphologische Substrat besteht in einer hydropisch-vakuolären Umwandlung der Drüsenacini mit veränderter oder fehlender Granulierung, sowie einem partiellen Untergang von Drüsenparenchym (EIGLER und BOENNINGHAUS 1948, BECKER und GOSEPATH 1962)
c) Tertiärstadium mit regressiver Veränderung als Charakteristikum. Hierzu gehören der zunehmende Schwund des sezernierenden Parenchyms, der Ersatz des Drüsengewebes durch interstitielles Fettgewebe, eine mäßige Fibrose des Drüsenkörpers, sowie herdförmige Gangwucherungen oder Mikrolithenbildung(RAUCH 1959).

d) Regenerationsstadium mit Reparation der Parenchymschäden. Das Ausmaß der Drüsenreparatur ist vom Alter des Patienten und von der Schwere und Dauer der Erkrankung abhängig.

Das Epithel der Streifenstücke zeigt entweder eine hydropische Schwellung oder eine Abflachung.
Endzündliche Veränderungen gehören nicht zum reinen patho-histologischen Bild der Sialadenose (SEIFERT 1964).

2.3. Auswertung

Zur lichtmikroskopischen Auswertung wurde jeweils eine Drüse eines Drüsenpaares verwendet, da davon ausgegangen werden kann, daß die Veränderungen gleichmäßig bilateral auftreten.
Als Kriterium dienen Veränderungen, die unter den gegebenen Bedingungen eindeutig erkannt werden konnten. Dies sind im besonderen: Hypertrophie der Acini, hydropisch-vakuoläre Umwandlung des Zytoplasmas, Schwund der Enzymgranula, Untergang von Drüsenparenchym, sowie regressive Verände - rungen wie im einzelnen zuvor beschrieben.
Die vorliegende Untersuchung beschränkt sich auf rein morphologische Veränderungen. Andere Größen, wie Gewichtsveränderungen oder quantitative Verschiebungen der prozentualen Verteilung der Drüsenbauteile, sowie Veränderungen des Kerngrößenmusters und der Kern-Plasma-Relation müssen statistisch gesichert werden, was jedoch wegen der nur beschränkten Anzahl von Versuchstieren nicht möglich war.

2.4. Ergebnisse

Von den insgesamt 32 verwendeten Kaninchen starben 2 Tiere an den direkten Folgen der Operation. Ein Tier ist während der Versuchsdauer aus ungeklärten Gründen eingegangen. Zwei Tiere wurden nicht operiert, um unveränderte Speicheldrüsen zum Vergleich zu erhalten. Von den 27 verbleibenden Kaninchen wurden 15 thyreoidektomiert und 12 simultan thyreoid - und ovarektomiert. Die thyreoidektomierten Tiere wurden in 5 Gruppen eingeteilt und nach einem Zeitraum von 5, 1o, 15, 2o und 25 Wochen auf histologische Veränderungen untersucht.Bei den simultan thyreoid- und

ovarektomierten Tieren, die in 4 Gruppen gegliedert waren, geschah dies nach einem Zeitraum von 4, 12, 18 und 26 Wochen.

2.5. Befunde

2.5.1. Makroskopie

An den entnommenen Speicheldrüsen sind, mit Ausnahme der Gl. parotis des Tieres Nr. 118 und der Gl. submandibularis des Tieres Nr. o77, die hypertrophiert erschienen, keine Schwellungen zu erkennen.

2.5.2. Mikroskopie

Von den 54 histologisch untersuchten Speicheldrüsen zeigen 26 pathologische Veränderungen. Bei den thyreoidektomierten Tieren sind 8 mal die Gl. parotis und 6 mal die Gl. submandibularis, bei den thyreoid- und ovarektomieren Kaninchen 7 mal die Gl. parotis und 5 mal die Gl. submandibularis betroffen.
In der Gl. parotis bestehen die Veränderungen in einer Hypertrophie der Acinusepithelien bis zur vakuolären Umwandlung des Zytoplasmas einzelner Acini und Schwund der Enzymgranula. Mitosen von Acinuszellen konnten nicht beobachtet werden. Einige der Präparate zeigen ein polymorphes, ungeordnetes erscheinendes Acinuszellbild mit dicht liegenden Kernen. Mit Sicherheit läßt sich dies aber nicht als Hyperplasie bewerten.
Die Lumina der teilweise sekretgefüllten Gänge weisen eine unterschiedliche Weite auf. Herdförmige Gangwucherungen lassen sich, im Gegensatz zu intracanaliculären Mikrolithen, erkennen. Fibrose und Fettgewebsvermehrung sind unterschiedlich stark ausgeprägt.
In der Gl. submandibularis sind beginnende Acinushypertrophie, Gang - wucherungen, Fibrose und lipomatöse Degenerationen festzustellen. Die Veränderungen sind geringer als in der Gl. parotis.

2.5.3. Übersicht

Tabelle 3 Histo-pathologisch veränderte Speicheldrüsen pro Tier

a) Thyreoidektomie

Tier-Nr. / Anzahl	Gruppe 1 (5 Wo.)			Gruppe 2 (1o Wo.)			Gruppe 3 (15 Wo.)			Gruppe 4 (2o Wo.)			Gruppe 5 (25 Wo.)		
	1o1	1o7	1o9	o72	1o1	1o5	o75	o76	o77	o8o	o91	o92	o86	o89	o9o
o	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	S	S	-	P	P	-	-	P	-	P	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+

26.6 % aller operierten Tiere zeigen an beiden Speicheldrüsen pathologische Veränderungen.

b) Thyreoid- und Ovarektomie

Tier-Nr. / Anzahl	Gruppe A (4 Wo.)			Gruppe B (12 Wo.)			Gruppe C (18 Wo.)			Gruppe D (26 Wo.)		
	o88	o87	112	115	116	11o	113	114	117	118	119	12o
o	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
1	-	-	P	P	-	-	-	S	-	-	-	P
2	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-

33.3 % aller operierten Tiere zeigen an beiden Speicheldrüsen pathologische Veränderungen.

P = Parotis, S = Submandibularis

Tabellen 4 Gesamtübersicht der Befunde (nur positive Befunde)

Tabelle 4a Gl. parotis nach Thyreoidektomie

Tier-Nr. / Veränderung	Gruppe 3 (15 Wo.)		Gruppe 4 (2o. Wo.)			Gruppe 5 (25 Wo.)		
	o76	o77	o8o	o91	o92	o86	o89	o9o
Acinus-hypertrophie	+	-	-	++	+	+	+	+
Granula-schwund	-	+	-	+	-	+	-	+
wabig-schaumige Zytoplasma-umwandlung	++	+	+	++	-	++	+	-
Fibrose	-	-	-	-	++	+	-	-
lipomatöse Degeneration	-	-	+++	++	+	+	+++	++
Gangproliferation	+	++	+	+	-	+	+	-

- = kein Befund, + = beginnend, ++ = deutlich, +++ = stark ausgeprägt

Tabelle 4b Gl. submandibularis nach Thyreoidektomie

Tier-Nr. / Veränderung	Gruppe 2 (1o Wo.)		Gruppe 4 (2o Wo.)		Gruppe 5 (25 Wo.)	
	1o3	1o5	o8o	o91	o86	o9o
Acinushypertrophie	+	-	-	-	+	+
Granulaschwund in den Schaltstücken	-	+	+	-	-	+
lipomatöse Degeneration	-	+	-	-	-	-
herdförmige Gangproliferation	-	-	++	+	+	+++
Fibrose	-	-	++	+	+	++

- = kein Befund, + = beginnend, ++ = deutlich, +++ = stark ausgeprägt

Tabelle 4c Gl. parotis nach Thyreoid- und Ovarektomie

Tier-Nr. / Veränderung	Gruppe A (4 Wo.) 112	Gruppe B (12 Wo.) 115	116	Gruppe C (18 Wo.) 117	Gruppe D (26 Wo.) 118	119	12o
Acinus-hypertrophie	+	+	-	+	+	+++	-
Granula-schwund	-	+	-	+	+	+	-
wabig-schaumige Zytoplasma-umwandlung	-	+	-	+	+	++	-
Fibrose	+++	-	-	-	+	-	+
lipomatöse Degeneration	+	+	+	-	+	+	+
Gangproli-feration	-	-	+++	-	-	-	+

- = kein Befund, + = beginnend, ++ = deutlich, +++ = stark ausgeprägt

Tabelle 4d Gl. submandibularis nach Thyreoid- und ovarektomie

Tier-Nr. / Veränderung	Gruppe B (12 Wo.) 116	Gruppe C (18 Wo.) 113	117	Gruppe D (26 Wo.) 118	119
Acinus-hypertrophie	-	+	-	+	-
Granulaschwund in den Schaltstücken	-	+	+	+	-
lipomatöse Degeneration	+	-	+	-	+
herdförmige Gangproliferation	+	-	+	-	+
Fibrose	+	-	-	-	-

- = kein Befund, + = beginnend, ++ = deutlich, +++ = stark ausgeprägt

Tabellen 5 Vergleichende Übersicht

Tabelle 5a Anzahl der bewerteten histo-pathologischen Veränderungen pro Tier

Anzahl / Operation	Parotis							Submandibularis					
	6	5	4	3	2	1	o	5	4	3	2	1	o
Thyreoidektomie	1	1	1	5	-	-	7	-	1	2	2	1	9
(15 Tiere)	6.6%	6.6%	6.6%	33.3%	-	-	46.6%	-	6.6%	13.3%	13.3%	6.6%	60%
Thyreoid-und Ovarektomie	-	1	2	3	1	-	5	-	-	2	3	-	7
(12 Tiere)	-	8.3%	16.6%	25%	8.3%	-	41.6%	-	-	16.6%	25%	-	58.3%

Tabelle 5b Differenzierung nach der Intensität der Speicheldrüsenveränderungen

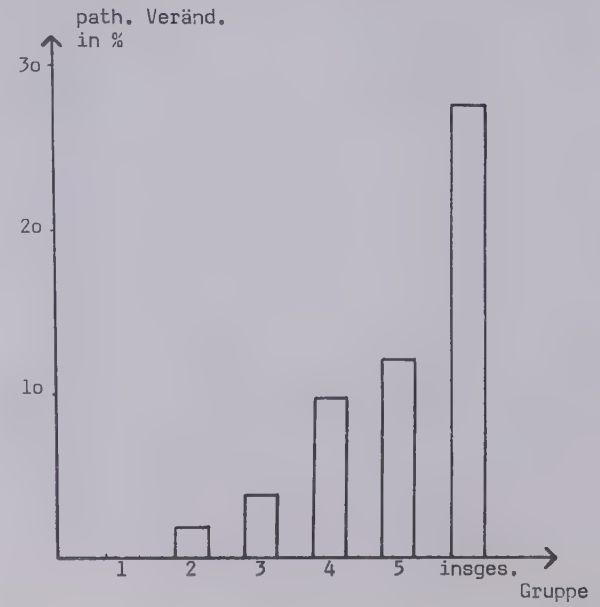
Veränderungen der / Operation	Parotis					Submandibularis				
	keine	beginnend	deutlich	stark	insges.	keine	beginnend	deutlich	stark	insges.
Thyreoidektomie	7	-	6	2	8	9	4	1	1	6
(15 Tiere)	46.6%	-	4o%	13.3%	53.3%	6o%	26.6%	6.6%	6.6%	4o%
Thyreoid-und Ovarektomie	5	4	-	3	7	7	5	-	-	5
(12 Tiere)	41.6%	33.3%	-	25%	58.3%	58.3%	41.6%	-	-	41.6%

2.5.4. Graphische Darstellung der Ergebnisse

a) Summe aller bewerteten pathologischen Veränderungen der Speicheldrüsen

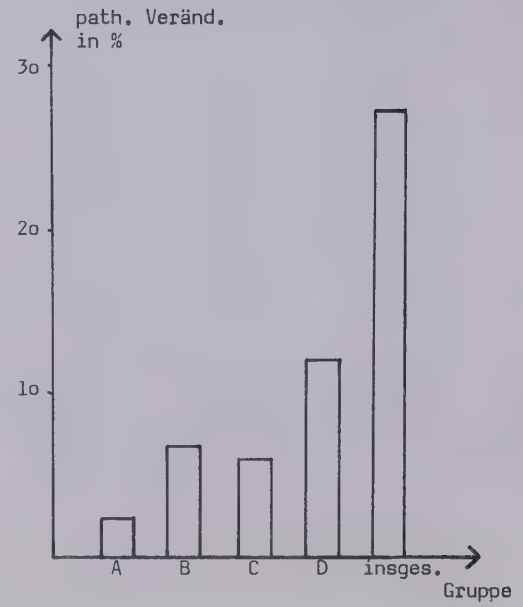
Thyreoidektomie

Gruppe	1	2	3	4	5	insges.	max.
Anzahl	o	3	6	16	2o	45	165
in %	o	1.8	3.6	9.8	12.1	27.3	loo



Thyreoid-und Ovarektomie

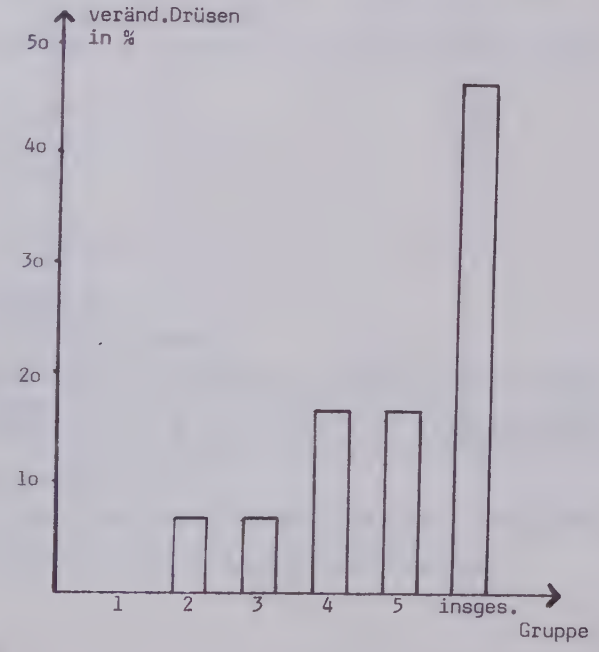
Gruppe	A	B	C	D	insges.	max.
Anzahl	3	9	8	16	36	132
in %	2.3	6.8	6.o	12.1	27.2	loo



b) Summe der pathologisch veränderten Drüsen

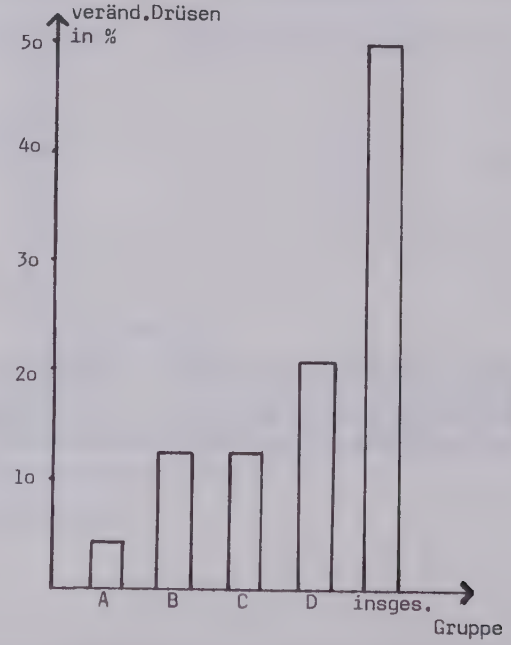
Thyreoidektomie

Gruppe	1	2	3	4	5	insges.	max.
Anzahl	o	2	2	5	5	14	3o
in %	o	6.7	6.7	16.6	16.6	46.6	1oo



Thyreoid-und Ovarektomie

Gruppe	A	B	C	D	insges.	max.
Anzahl	1	3	3	5	12	24
in %	4.2	12.5	12.5	2o.8	5o	1oo



2.5.5. Zusammenfassung der Befunde

Die Anzahl der patho-histologisch veränderten Speicheldrüsen nimmt mit der Versuchsdauer zu.
Bei den thyreoidektomierten Tieren erfolgt dies mit einer zeitlichen Verzögerung. Sie zeigen in der Gruppe 1 keine Befunde. Die nun ein - tretenden Veränderungen verstärken sich sukzessive und nehmen innerhalb der Gruppen 4 und 5 ein Plateau von 83% veränderter Speicheldrüsen ein.
Eine eher kontinuierliche Zunahme der Anzahl patho-histologisch veränderter Speicheldrüsen kann man, mit Ausnahme der Gruppe C, bei den doppelt operierten Tieren beobachten. Die Gruppe D weist mit 83 % Veränderungen ein Maximum auf.
Die Intensität der Veränderungen läßt sich nur bedingt mit der Versuchsdauer in Einklang bringen. Dagegen nimmt die Anzahl der patho-histolo - gischen Befunde mit der Versuchsdauer zu. Eine Ausnahme in der beinahe kontinuierlichen Zunahme macht bei den thyreoid- und ovarektomierten Tieren die Gruppe C, die durch eine, verglichen mit der Gruppe B, geringe Abnahme der Anzahl pathologischer Befunde auffällt.
Vergleicht man die Gesamtzahl der Tiere, die bei beiden Speicheldrüsen histo-pathologische Veränderungen zeigen, so überwiegen die thyreoid - und ovarektomierten Tiere mit 33.3 %. Bei den thyreoidektomierten Tieren zeigen nur 26.6 % aller operierten Tiere an beiden Speicheldrüsen histo-pathologische Veränderungen.
Die erhobenen Befunde können durch eine zusätzlich durchgeführte PAS - Färbung bestätigt werden, woraus sich aber keine weiteren Informationen ergeben.

2.6. Bildteil

Abb. 7:

Tier o76, Parotis, HE, 3oo-fach, 15 Wochen nach Thyreoidektomie.

In der Bildmitte, sowie im rechten und linken oberen Teil des Bildes, geschwollene Acini mit teilweise trüb-homogenem Zytoplasma. Die Zellkerne in den weniger stark gefärbten Acinusepithelien sind oft nach basal verdrängt und abgeflacht. Im rechten unteren Teil des Bildes, von dem mit Detritus gefüllten, im Quer- und Längsschnitt getroffenen Ausführungsgang abgegrenzten Teil des Bildes, normale Acini.

Abb. 8:

Tier 077, Parotis, HE, 3oo-fach, 15 Wochen nach Thyreoidektomie.

Der im linken Teil des Bildes im Querschnitt getroffene Ausführungsgang zeigt ein stark abgeflachtes einschichtiges Epithel mit länglich abgeplatteten Zellkernen. Das Lumen des ektatisch erscheinenden Ganges ist leer. In den angrenzenden Acini ist ein Granulaschwund zu erkennen. Das Zytoplasma der einzelnen Acinusepithelien ist unterschiedlich intensiv, aber immer homogen gefärbt. Im rechten Teil des Bildes ist eine dezente vakuolige Umwandlung des Zytoplasmas zu sehen.

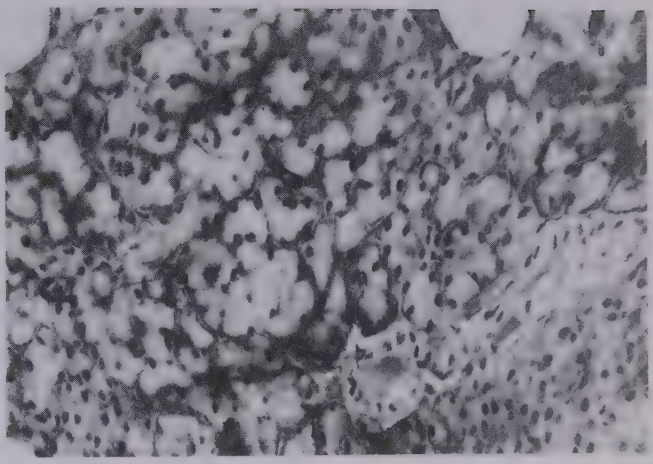


Abb. 7

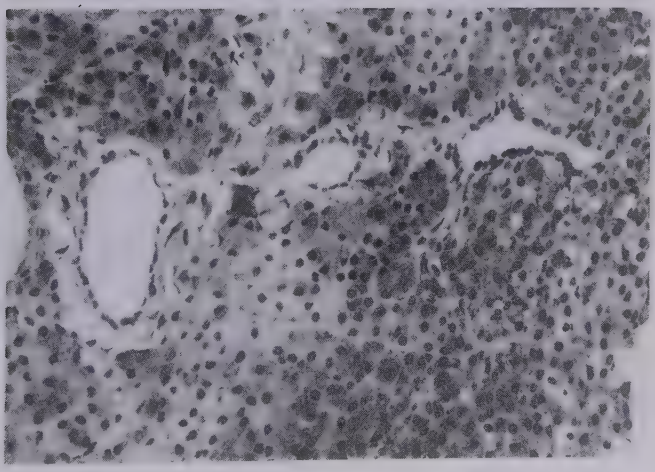


Abb. 8

Abb. 9:

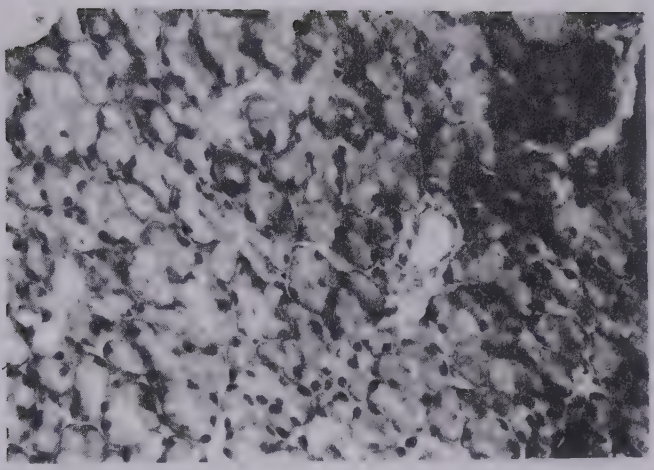
Tier o91, Parotis, HE, 3oo-fach, 2o Wochen nach Thyreoidektomie.

Im linken Teil des Bildes deutlich geschwollene Acinusepithelien. Granula sind nicht zu entdecken. Die Zellkerne sind teilweise abgeflacht und basalständig. Das Zytoplasma erscheint schaumig, sowie homogen gequollen. Die Zellgrenzen der Acinusepithelien sind teilweise nicht mehr erhalten. Im linken oberen Teil des Bildes Zeichen der Pyknose und der Karyolyse. Im rechten Teil des Bildes ist das Zytoplasma der Acini deutlicher gefärbt und zeigt teilweise noch kleinkörnige Granula.

Abb. 1o:

Tier o86, Parotis, HE, 4oo-fach, 25 Wochen nach Thyreoidektomie.

Im linken Teil des unteren Läppchens ist eine herdförmige Hypertrophie der Acinusepithelien zu erkennen. Das Zytoplasma der Epithelien ist wabig-schaumig gequollen; die Zellgrenzen sind verwaschen. Es finden sich nur wenige abgeflachte, basalliegende Kerne. Die Acinusepithelien des oberen und des rechten Drüsenläppchens zeigen einen Granulaschwund und eine kleinvakuolige Zytoplasmaumwandlung.



ℓ .ddA

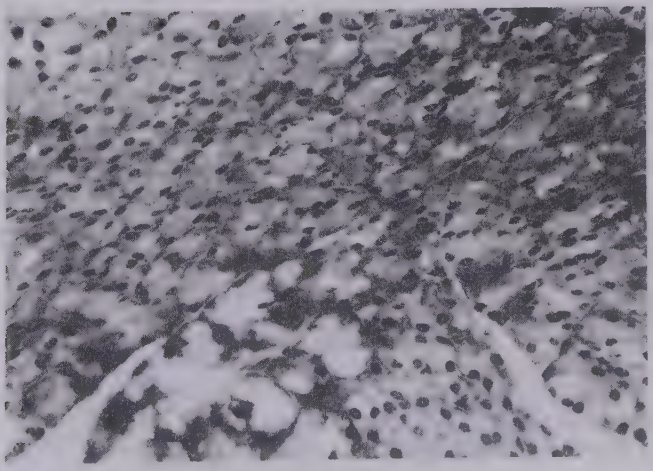


Abb. 1o

Abb. 11:

Tier o89, Parotis, HE, 16o-fach, 25 Wochen nach Thyreoidektomie.

Im linken und im unteren Bildteil ektatisch erscheinende Ausführungsganglumina. Das einschichtige Epithel erscheint abgeflacht. Die Acinusepithelien zeigen besonders im zentralen Bereich des Bildes vakuoläre Zytoplasmaumwandlungen. Die in der Bildmitte liegenden großen "Löcher" nehmen möglicherweise von den im linken Bildteil gelegenen Zellnekrosen ihren Ausgang. Im rechten Bildteil nahezu normale Acinuszellen.

Abb. 12:

Tier 116, Parotis, HE, 16o-fach, 12 Wochen nach Ovar- und Thyreoidektomie.

Im rechten Bildteil herdförmige Gangwucherungen mit starker Abflachung des Gangepithels. Die Kerne des Epithels erscheinen unterschiedlich chromatindicht, teilweise sind Mitosen zu erkennen. Das weite, gut erkennbare Lumen der Ausführungsgänge enthält Zelldetritus und schleimige Massen. Eine bindegewebige Abgrenzung gegenüber dem angrenzenden Drüsenläppchen läßt sich nur schwer feststellen.

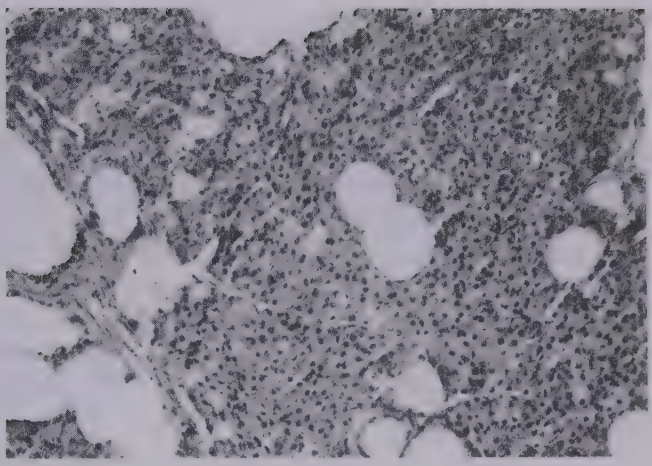


Abb. 11

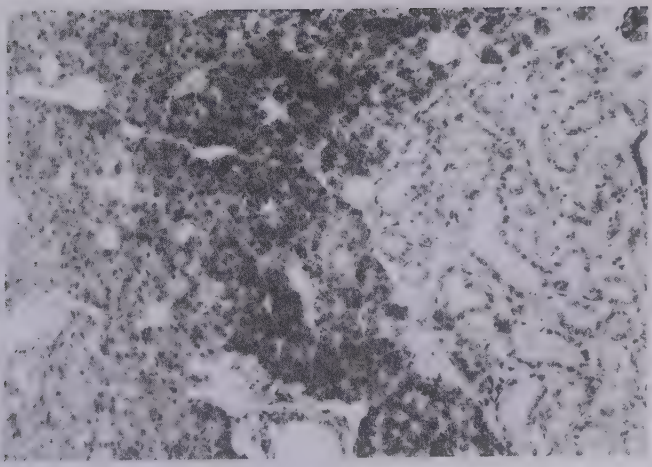


Abb. 12

Abb. 13:

Tier 117, Parotis, HE, 3oo-fach, 18 Wochen nach Ovar- und Thyreoidektomie.

Die Intensität, sowie die Lumengröße der intrazytoplasmatischen Vakuolen nehmen in diesem Bild von links nach rechts zu. Diese sind im linken Bildteil relativ gleichmäßig feintropfig und werden im rechten Bildteil unregelmäßiger und großvakuolär. Die Zellgrenzen der Acinusepithelien sind im rechten Bildteil verwaschen. Anzeichen der Karyorhexis und der Karyolyse sind vorhanden. Der im linken unteren Bildteil zu findende und im Längs- und Querschnitt getroffene Ausführungsgang weist keine Veränderungen auf.

Abb. 14:

Tier 118, Parotis, HE, 3oo-fach, 26 Wochen nach Ovar- und Thyreoidektomie.

Innerhalb des Zytoplasmas der Acinusepithelien sind im linken Teil des Bildes feine Granula zu erkennen. In den intensiver granulierten Bezirken sind die Zellgrenzen weniger deutlich. Hier findet man auch Anzeichen von Karyorhexis und Karyolyse. Die Acinusepithelien im rechten Teil des Bildes sind nur noch vereinzelt mit Enzymgranula dargestellt. Eine schaumige Vakuolisierung des Zytoplasmas der Acinusepithelien erkennt man in der rechten unteren Bildecke.

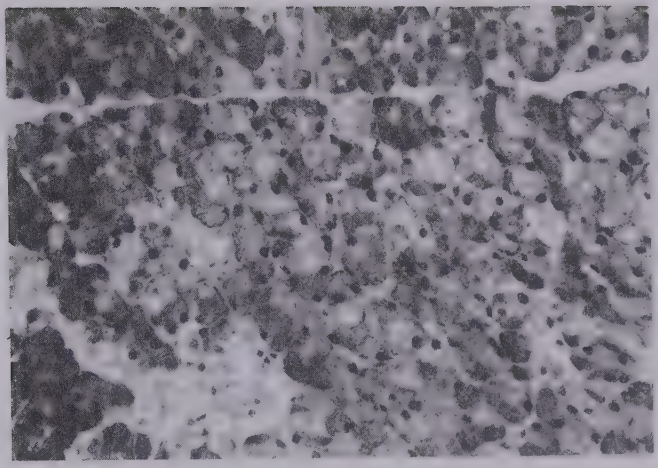


Abb. 13

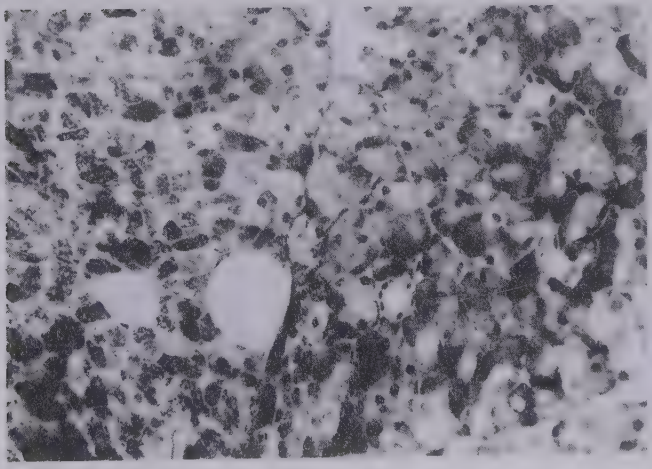


Abb. 14

Abb. 15:

Tier 119, Parotis, HE, 300-fach, 26 Wochen nach Ovar- und Thyreoidektomie.

In dem von links oben nach rechts unten verlaufenden Drüsenläppchen erkennt man, mit Ausnahme einiger im rechten unteren Teil eingestreuten Acini, kein normales Drüsengewebe. Innerhalb dieses Läppchens scheinen die Acinusepithelzellgrenzen aufgelöst. Die Homogenität der Enzymgranula wird durch Zytoplasmareste unterbrochen. Es treten wenige Zellkerne auf, die im Vergleich zu den nicht veränderten Acinusepithelien der angrenzenden Drüsenläppchen weniger chromatindicht sind. Bei den Acinusepithelien des linken unteren Drüsenläppchens lassen sich deutliche Zellgrenzen und chromatindichte Zellkerne, aber keine Granulierung feststellen. Die im rechten Bildteil gelegenen Ausführungsganglumina sind mit abgeflachten Epithelzellen ausgekleidet.

Abb. 16:

Tier 119, Parotis, HE, 300-fach, 26 Wochen nach Ovar- und Thyreoidektomie.

Im rechten Teil des Bildes sind die mächtigen, herdförmig hypertrophierten Acinusepithelien mit einem schaumigen Zytoplasma ausgefüllt. Zell - grenzen sind schwer zu erkennen, Enzymgranula sind keine mehr vorhanden. Die Zellkerne sind nach basal verdrängt, abgeflacht und chromatindicht. In der näheren Umgebung der Veränderung ist ein Schwund der Granula feststellbar.

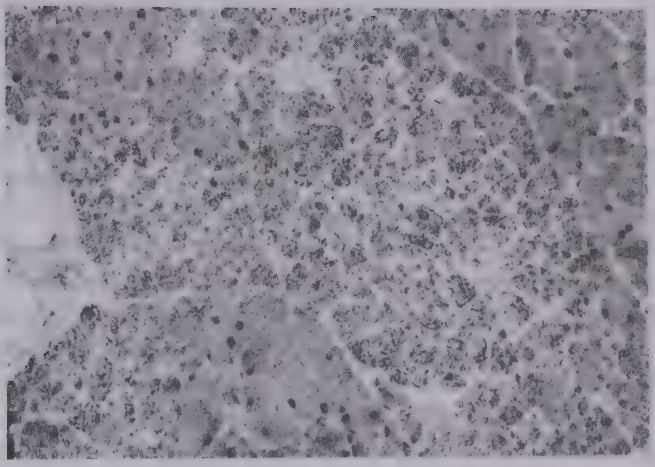


Abb. 15

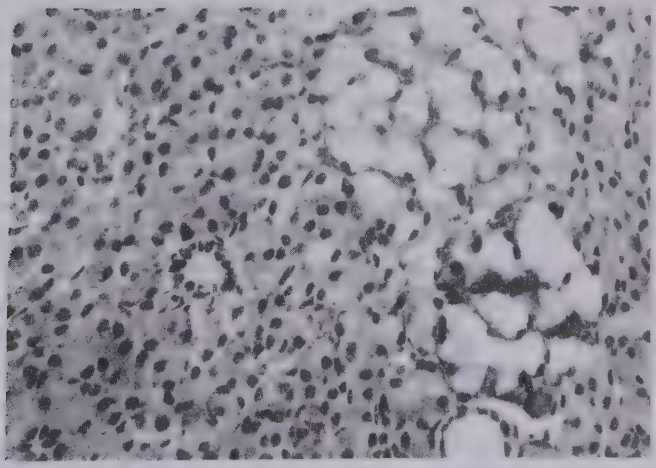


Abb. 16

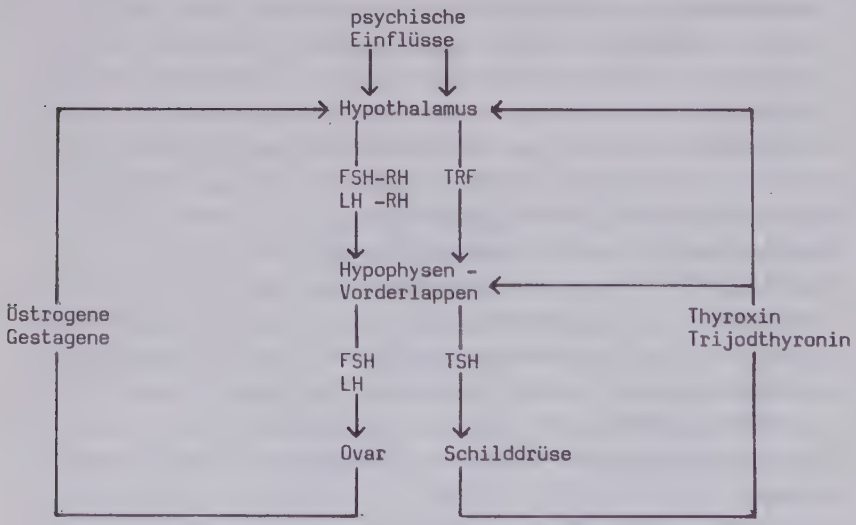
2.7. Diskussion der Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die zeitabhängigen Strukturveränderungen der Gl. parotis bzw. der Gl. submandibularis nach Thyreoidektomie mit denen nach simultaner Thyreoid- und Ovarektomie vergleichend darzustellen.
Diese Strukturveränderungen, die sich an 26 der insgesamt 54 histoio - gisch untersuchten Speicheldrüsen ergaben, können als Hypertrophie der Acini, sowie als regressive Veränderungen in Form von Fibrosen, lipomatöser Degeneration und Gangwucherungen interpretiert werden.
In das von RAUCH (1959) und SEIFERT (1964) vorgegebene Schema der pathologischen Veränderungen bei der Sialadenose lassen sie sich einordnen und können in diesem Sinne als sialadenoseähnlich bezeichnet werden.
Über mögliche funktionelle Veränderungen, die sich durch die Entfernung der Gl. thyreoidea und der Ovarien ergeben, kann diese rein morphologische Untersuchung nichts aussagen. Aus früheren Untersuchungen PARKS (1962) ist aber bekannt, daß enge Beziehungen zwischen Drüsenstruktur und funktioneller Leistung bestehen.
Hinsichtlich der wechselseitigen Beeinflussung vom Keimdrüsen, Schilddrüse, Hypophyse, sowie deren Hormonen und den Speicheldrüsen liegen mehrere Arbeiten vor.
In einem von GRAND und LEBLOND (1949) durchgeführten Versuch zeigten die thyreoidektomierten und kastrierten männlichen Ratten nur nach kombinierter Testosteron- und Thyroxinbehandlung in den serösen Tubuli der Gl. submandibularis Normalität bezüglich Granulagehalt, Größe und Zellzahl. Dies wurde von ihnen durch eine synergistische Wirkung beider Hormone erklärt. Bei kastrierten Ratten erzeugten die zuvor genannten Autoren durch Thyroxin und Testosteron experimentell sialadenoseähnliche Veränderungen, die sich in Hypergranulation der Drüsenzellen äußerten.
Während die Gl. submandibularis unbehandelter thyreoid- und hypophys - ektomierter Ratten eine Reduktion der Größe und Anzahl der serösen Tubuli verbunden mit einem völligen Verlust der acidophilen Granula zeigte, ließ sich bei den thyreoidektomierten Tieren nach Thyroxinbehandlung der Ausgangszustand nahezu wieder herstellen. Bei den hypophysektomierten Ratten gelang dies jedoch nicht. Aus diesem Versuch von ERATLY und LEBLOND (1954) resultierte außerdem eine Atrophie der Testes.

Die von LACASSAGNE (194o) beschriebenen Geschlechtsunterschiede in der

Gl. submandibularis bei der Maus konnte SREEBNY (1955) nicht morphologisch, sonder nur biochemisch bestätigen. Die proteolytische Aktivität ist demnach bei der männlichen Maus größer.
Nachdem es RAYNAUD (195o) durch direkte Testosteroninjektion in die Gl. submandibularis der Maus gelungen war, eine lokalisierte Hypertrophie der Tubuli zu erzeugen und damit eine direkte Wirkung des Hormones zu beweisen, behandelten WELLS und MUNSON (1958) Ratten mit L-Thyroxin und beobachteten als Ergebnis eine Submandibularisvergrößerung. Innerhalb von 14 Tagen nahm das Submandibularisgewicht um ca. 18 % zu. Von der Präsenz der Testes bzw. des Testoterons war dies völlig unabhängig.
SREEBNY (1965) stellte die Behauptung auf, daß das Schilddrüsenhormon ein Regulator des Stoffwechsels und die Testosteronwirkung spezifisch auf die granulierten Tubuli der Drüse gerichtet sei.
Laut ATKINSON (1956) nahm das Parotisgewicht bei Ratten nach Hypophysektomie innerhalb von 8 Tagen um durchschnittlich 3o % ab. Eine durch Hypophysektomie induzierte Submandibularisatrophie konnte BIXLER (1957) nur durch kombinierte Anwendung von Testosteron und Thyroxin und 1958 nur durch die Kombination von Wachstumshormon und Thyroxin vermeiden.
Untersuchungen von SHAFER und Mitarb. (1953), sowie BIXLER und Mitarb. (1957) ist zu entnehmen, daß eine Speicheldrüsenextirpation bei der Ratte zu einer verzögerten Entwicklung der Sexualorgane führt. Histologisch läßt sich dies in einer verminderten Zahl reifer Follikel und weniger, sowie atypischer Corpora lutea-Zellen belegen.
Der von SHAFER (1953) beobachteten Abnahme von Größe und Anzahl der sekretorischen Tubuli nach Gonadenentfernung steht gegenüber, daß durch Verabreichung von Testosteron bei männlichen Ratten die Größe und Zahl der Tubuli zunimmt. Injeziert man dagegen Di-Äthyl-stilb-östrol weiblichen Ratten, so führt das umgekehrt zu einer Abnahme von Größe und Zahl der Tubuli, ganz gleich, ob es sich um ovarektomierte oder normale Tiere handelt.
1972 wurde von PUSKULIAN eine menstruationsabhängige Veränderung des Speichels nachgewiesen. Demnach soll das Östrogen direkt oder indirekt für diese Speichelveränderung verantwortlich sein.
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Befunde dieser Untersuchungen sehr uneinheitlich sind. Es werden verschiedenartige Reaktionen sowohl weiblicher als auch männlicher Tiere beschrieben, die sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nur zum Teil in Einklang bringen lassen,

und zwar hauptsächlich bezüglich der Wechselwirkungen zwischen den Keimdrüsen und den Speicheldrüsen einerseits und der Schilddrüse und den Speicheldrüsen auf der anderen Seite, die unbestritten bleiben. Wegen der Uneinheitlichkeit der aus der Literatur ersichtlichen Befunde wurde eine zusätzliche Hormonapplikation vermieden und einzig die Auswirkungen der Hormondrüsenausschaltung untersucht.
Von keinem der genannten Autoren ist eine mögliche funktionelle Beteiligung einer übergeordneten Hormondrüse erklärend für die Entstehung der Sialadenose erwähnt worden. Durch einen Eingriff in das kybernetische System Hypothalamus - Hypophyse - periphere Hormondrüse werden aber Veränderungen hervorgerufen, die mit Sicherheit nicht unbeantwortet bleiben. Einen Überblick über den Zusammenhang zwischen Keimdrüsen, Schilddrüse, Hypopyse und Hypothalamus gibt die folgende Abbildung.



FSH : follikelstimulierendes Hormon
LH : luteinisierendes Hormon
FSH-RF : FSH-Releasing Factor
LH-RF : LH-Releasing Factor
TRF : Thyreotropin Releasing Factor
TSH : thyreostimulierendes Hormon

(modifiziert nach SCHÜTZ, CASPERS, SPECKMANN)

Die Hormone TRH, TSH, FSH und LH gehören in die Gruppe der Peptid- und Proteohormone. Einige von ihnen, besonders aber Adrenalin, bewirken eine Stimulierung des Adenylat-Zyklase-Systems (KARLSON 1977).
Folgende Arbeitshypothese wäre denkbar:
Durch die Thyreoid- und Ovarektomie werden über Rückkopplungsmechanismen vermehrt Substanzen freigesetzt, die über das innerhalb der Zellmembran lokalisierte Adenylat-Zyklase-System vermehrt ATP in 3'5'cyclo AMP verwandeln.
Nach KARLSON (1977) kommt es, wenn mehrere verschiedene Hormone dieselbe Zelle beeinflussen und innerhalb der Zelle über den gleichen "second messenger" (c-AMP) wirken, allenfalls zu einer synergistischen oder antagonistischen, nicht aber zu einer verschiedenartigen Wirkung.
Damit lassen sich die quantitativ nur um ca. 7 % deutlicheren pathologischen Veränderungen an beiden Speicheldrüsen eines Tieres bei der simultanen ausgeführten Thyreoid- und Ovarektomie erklären und als synergistische Wirkung interpretieren. Über die Gleichartigkeit der Veränderungen besteht kein Zweifel.
Durch Phosphordiesterase wird c-AMP inaktiviert. Methylierte Xanthine (Coffein,Theophyllin) hemmen dieses Enzym und führen somit zu einer c-AMP-Zunahme. Damit würde sich auch die von WELLS (1967) nach Theophyllinbehandlung eingetretene Vergrößerung der Rattenspeicheldrüsen erklären lassen.
Sollte die zuvor aufgestellte Arbeitshypothese richtig sein, so müßte bei der Ätiologie der Sialadenose an eine Beteiligung des hypothalamisch-hypophysären Systems gedacht werden, die über geänderte Hormonlevel zur Auswirkung kommt.
Nach DONATH (1976) spricht die Gesamtheit der ihm bekannten klinischen und morphologischen Befunde für die Annahme, daß der gemeinsame ätiologische Faktor aller Formen der menschlichen Sialadenose eine neurohormonal (durch Neurotransmitter) ausgelöste Neuropathie des vegetativen Nervensystems darstellt.
Im Hypothalamus liegen die Zentren der vegetativen Steuerung (VOSS-HERRLINGER). Dies kann man in einem Zusammenhang mit der von DONATH gegebenen Annahme und der zuvor aufgestellten Arbeitshypothese sehen.
Es bleibt aber, da es sich um eine histo-morphologische Untersuchung handelt, ungeklärt ob diese teilweise hypothetischen Zusammenhänge ursächlich an der Entstehung der beschiebenen sialadenoseähnlichen Ver-

änderung beteiligt sind.

Bei der zusammenfassenden Betrachtung der histologischen Speicheldrüsenveränderungen in der vorliegenden Untersuchung ergibt sich, daß sie mit den Veränderungen nach Einwirkung adrenerger Substanzen zu vergleichen sind.

So findet sich eine Hypertrophie des sezernierenden Drüsenparenchyms, vor allem des serösen Acinusgewebes der Parotis, wie von SEIFERT (1962) nach Einwirkung von Noradrenalin beschrieben. Als Katecholamin wirkt es ebenfalls über das Adenylat-Zyklase-System auf c-AMP (SILBERNAGEL). SEIFERT erklärt diese Veränderungen der serösen Acini nach Noradrenalin durch eine extreme Steigerung der Proteochylie.

Die Acinusveränderungen in der Submandibularis sind denen in der Parotis prinzipiell gleichartig, jedoch weniger stark. Zur Erklärung dieses Sachverhaltes lassen sich zwei Strukturunterschiede zwischen Parotis und Submandibularis anführen. Einerseits ist der Anteil des Gangsystems in der Submandibularis höher als in der Parotis, andererseits besitzen die mucoiden Acini der Submandibularis eine andere Enzymausstattung als in der Parotis. Desweiteren bestehen bio- und histochemische Unterschiede. Aus dem geringeren Eiweißstoffwechsel der mucoiden Acini läßt sich erklären, daß an der Submandibularis Störungen der Proteinsynthese mit Proteodyschylie (SEIFERT 196o/1962) weniger stark in Erscheinung treten. Die Stimulierung der Proteochylie führt in der Submandibularis zu einer gewissen Umdifferenzierung mit Annäherung an den Aufbau einer rein serösen Drüse, ohne daß morphologisch und funktionell die Acinusstruktur der Parotis ganz erreicht wird. Im Zuge dieser Umdifferenzierung kommt es zur Proliferation der Schaltstücke, die als herdförmige Gangwucherungen imponieren. Diese herdförmigen Schaltstückproliferationen ermöglichen eine weitere Hyperplasie im Acinusbereich. Die Streifenstücke erfahren durch Kompression und möglicherweise auch durch eine vermehrte Durchflutung mit Wasser und Elektrolyten Umgestaltungen bis zur partiellen Destruktion (SEIFERT 1962).

Ein Sexualdimorphismus im Bereich der sekretorischen Tubuli der Submandibularis war in der thyreoidektomierten Gruppe nicht feststellbar. Die seromucösen Acini entleeren sich in granulierte Tubuli. Eine Verarmung der Granula in diesen sekretorischen Tubuli, wie von SEIFERT (1962) nach Noradrenalineinwirkung beschrieben, läßt sich an den untersuchten Submandibularisdrüsen nachweisen, was möglicherweise ebenfalls für eine ähnliche

Wirkung von adrenergen Substanzen und den durch die Thyreoid-und Ovarektomie induzierten Substanzen spricht.
Die übrigen Drüsenveränderungen, wie Fibrose und lipomatöse Degeneration, wurden in ähnlicher Weise in einem Tierexperiment von SELYE und Mitarb. (1961) nach chronischer Verabreichung von Isoproterenol über einen Zeitraum bis zu 18o Tagen festgestellt. Sie schlossen daraus, daß diese stimulierende Wirkung der adrenergen Substanzen nicht unbegrenzt anhält, sondern allmählich abnimmt und tiefgreifende Störungen der Sekretbildung sowie regressive Drüsenveränderungen auftreten.
Die bisherigen Erörterungen haben ergeben, daß die Befunde der vorliegenden Arbeit einige Parallelen mit den Veränderungen nach Verabfolgung adrenerger Substanzen haben.
Es ergibt sich die Frage, ob anhand der Befunde in dieser Untersuchung, Aussagen über möglicherweise ähnliche Wirkungen von adrenergen Substanzen und den durch Thyreoid- und Ovarektomie induzierten Substanzen gemacht werden können. An eine Beteiligung des c-AMP als "second messenger" bei der Atiologie der Sialadenose ist zu denken. Eine besondere Schwierigkeit ergibt sich daraus, daß die im Schrifttum mitgeteilten Untersuchungsergebnisse widerspruchsvoll sind und mit verschiedener Methodik bei Tierspezies mit abweichendem Aufbau der Speicheldrüsen erhoben worden sind. Offen bleibt, ob die Veränderungen der Speicheldrüsen in der Untersuchung allein durch die Thyreoid- und Ovarektomie bewirkt wurden oder ob äußere Einflüsse, wie Nahrung, Unterbringung oder die durch die Operation bei den Kaninchen ausgelöste Streßsituation zum Auftreten der Veränderungen beitrugen bzw. sich potenzierend auswirkten.
Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit zeigt aber, daß bei der Ätiologie der menschlichen Sialadenose an ein Mitwirken von Ovarialinsuffizienz und Hypothyreoidimus gedacht werden muß.
Natürlich gilt die Einschränkung, daß am Tier durchgeführte Experimente nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar sind.

3. ZUSAMMENFASSUNG

Sialadenosen sond parenchymatöse, dyschylische Speicheldrüsenschwellungen nicht entzündlicher und nicht tumoröser Natur, die auf Grund vielfacher Faktoren, wie Mangelernährung, Stoffwechselstörungen, Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems, endokriner Einflüsse und Streßfaktoren ausgelöst werden können.

Ziel dieser Arbeit war es, lichtmikroskopisch zu prüfen, welche Rolle die Ovarialinsuffizienz in Kombination mit Hypothyreose bzw. die alleinige Hypothyreose beim Zustandekommen der Sialadenose spielt.

Zu diesem Zweck wurden 12 Kaninchen zur Ausschaltung der Follikel- und Schilddrüsenhormone die Ovarien und die Schilddrüse und 15 Kaninchen zur alleinigen Ausschaltung der Schilddrüsenhormone die Schilddrüse entfernt und nach einem Zeitraum von 4-26 Wochen die Parotis und die Submandibularis der Tiere histologisch untersucht.

Es konnte festgestellt werden, daß durch Thyreoidektomie bzw. gleichzeitige Thyreoid- und Ovarektomie zeitabhängige Strukturveränderungen in den beiden großen Kopfspeicheldrüsen bewirkt werden. Diese bestehen in der Gl. parotis hauptsächlich in Hypertrophie der Acini, sowie in teilweise wabig-schaumiger Zytoplasmaumwandlung mit Schwund der Enzymgranula. In der Gl. submandibularis stehen regressive Veränderungen, wie Fibrose, lipomatöse Degeneration und Gangwucherung im Vordergrund.

Die pathologischen Veränderungen ähneln dem Bild der Sialadenose. Sie wurden als sialadenoseähnlich bezeichnet.

Die vorliegende Arbeit bestätigt, daß bei der Ätiologie der menschlichen Sialadenose an eine Mitbeteiligung von Keimdrüsen und Schilddrüse gedacht werden muß.

Die gefundenen Ergebnisse wurden diskutiert und die klinische Relevanz erörtert.

4. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBRIGHT,E.C.,F.C.LARSON and W.P. DEISS:
Hypertrophy of salivary glands during treatment of myxoedema with triiodthyronin.
J. Lab. clin. Med. 44,762-766 (1954)

2. ALTILIA,F.,S. COCCHERI, A. LORETI e G. GUNELLA:
Correlazione tra semeiotica fisica ed indagine funzionale nell`enfisema polmonare cronico da ostruzione bronchitico-asmatica.
Minerva med. 52, 4562 (1961)

3. AMATSU,T.:
Histopatholigucal and enzymatic histochemical studies in the salivary glands of rats after hypophysectomy and adrenalectomy.
J. Osaka Univ. dent. Soc. 5, 289 (196o)

4. ANGERVALL,L.,G. DOTEVALL and H. WESTLING:
Endocrine influences on gastrointestinal mucosa, exocrine pancreas and salivary glands.
Nord.Med. 9, (1963)

5. ATKINSON,E.C. and J.H. KLEGMAN:
Reduction in parotid amylase after hypophysectomy.
Endocrinology 59, 254-255 (1956)

6. ATKINSON,W.B., F. WILSON and S. COATES:
The nature of the sexual dimorphism of the submandibular gland of the mouse.
Endocrinology 65, 114 (1959)

7. BAKER,B.L.:
A comparison of the histological changes induced by experimental hyperadrenocorticlism and inantion.
Recent. Progr. Hormone Res. 7, 331 (1952)

8. BAKER,B.L., J.H. KLEGMAN, R.G. LOGAN and R.L. GARNER:
Reduction in parotid amylase after hypophysectomy.
Endocrinology 59, 254 (1956)

9. BANSI,H.W.:
Das Hungerödem und andere alimentäre Mangelerkrankungen
Ferdinand Enke (Stuttgart 1949)

lo. BAUER,I.:
Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten.
Springer (Berlin 1924)

11. BECKER,R. und K.MORGENROTH:
Pathologie der Mundhöhle
Thieme (Stuttgart 1979)

12. BECKER,W.:
Die Klinik der Erkrankungen der großen Kopfspeicheldrüsen.
Z. Laryng. Rhinol. 37, 2o5 (1958)

13. BECKER,W. und P. GOSEPATH:
Zum Thema Lebercirrhose und Parotisfunktion.
Z. Laryng. Rhinol. 41, 6o3-6o6 (1962)

14. BERNING,H.:
Die Dystrophie
Thieme (Stuttgart 1949)

15. BIXLER,D., R.C. WEBSTER and J.C. MUHLER:
The effect of testosteron, thyroxine and cortison on the salivary glands of the hypophysectomized rat.
J.D. Res. 36, (1957)

16. BIXLER,D. and J.C. MUHLER:
Growthhormone, thyroxine and the submaxillary salivary gland of the rat.
J.D. Res. 37, 56 (1958)

17. BIXLER,D., R.C. WEBSTER and J.C. MUHLER:
The effects of salivariadenectomy on the reproductive organs of the female rat.
J. Dent. Res. 36, 539-565 (1957)

18. BOLLER,R.:
Diabetes mellitus
Urban u. Schwarzenberg, Wien und Innsbruck (195o)

19. BONNIN,H., G. MORETTI et A. GEYER:
Les grosses parotides des cirhoses alcooliques.
Presse Med. 62, 1449-1451 (1954)

20. BORSANYI,St.J.:
Chronic asymptomatic engargement of the parotid glands,
Ann. Otol (St. Louis) 71, 557 (1962)

21. BORSANYI,St.J.and C.L. BLANCHARD:
Asymptomatic enlargement of the parotid glands in alcoholic cirrhosis.
Sth. med. J. (Bgham, Ala.) 54, 678 (1961)

22. BRIEGER,H.:
Das Verhalten der Speicheldrüsen der weißen Ratte bei tierischer, pflanzlicher und gemischter Rohnahrung.
Wilhelm Roux'Arch. Entwickl.-Mech. Org. 139, 493 (1939)

23. BROWN-GRANT,K.:
Enlargement of salivary gland in mice treated with isopropyl - noradrenaline.
Nature(Lond.) 191, 1076 (1961)

24. BUCHER,O.:
Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
Mediz. Verlag Hans Huber Stuttgart, 8. Auflage (1973)

25. BUCHNER,A. and L.M. SREEBNY:
Enlargement of salivary glands.
Oral Surg. 34, 209-222 (1972)

26. CAHNE,M. et T. CAHNE:
Rev. franc. Endocrin. 5, (1933)

27. CAMPANACCI,D.:
Das chronische Lungenemphysem durch bronchitisch-asthmatische Obstruktion.
Sci. med. ital. (Dtsch.Ausg.) 8, 319 (1960)

28. CLARK,P.G., W.G. SHAFER and J.C. MUHLER:
Effect of hormones on structure and proteolytic activity of salivary glands.
J. dent. res. 36, 403 (1957)

29. CLARKE,M.D.:
Some impressiones of the muruts of north Borneo
Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg. 44, 453 (1951)

30. CURBELO,H.M., A.B. HOUSSAY, C.H. GAMPER, J.A. KOFOED and A.A. TOCCI:
Effects of oestrogens upon the sialic acid in the submaxillary snd sublingual glands in the rat.
Arch. Oral Biol. 19, 421-423 (1974)

31. DALCHE,P.:
Presse méd. 28, 785 (1920)
(Bericht von 1903)

32. DECHAUME,M., M. BONNEU, J.PAYEN et M. MASSE:
Hypertrophies parotidiennes bilatérales dites "essentielles".
Presse méd.63, 1402 (1955)

33. DESCLIN,J.:
Recherches sur la masculinisation spontanée et expérimentale des glandes sous-maxillaires chez la souris femelle.
Arch. Biol. (Liège) 71, 235 (1960)

34. DAVIS,J.N.P.:
The essential pathology of Kwashiorkor.
Lancet I, 317.(1948)

35. DEWEY,M.M.:
A histochemical and biochemical study of the parotid gland in normal and hypophysectomized rats.
Amer. J. Anat. 1o2, 243 (1958)

36. DOBREFF,M.:
Kompensatorische Hypertrophie der Ohrspeicheldrüse bei Hypofunktion des insulären Systems des Pankreas.
Dtsch. med. Wschr. 67 (1936)

37. DONATH,K.:
Veröffentlichungen aus der Pathologie.
Die Sialadenose der Parotis.
1o3, (1976)

38. DU PLESSIS,D.J.:
The parotid gland in nutrition.
S. Afr. med. J. 3o, 7oo (1956)

39. EARTLY,H., and P. LEBLOND:
Identification of the effects of thyroxine mediated by the hypophysis.
Endocrinology 54, 249 (1954)

4o. EHRLICH,M.:
Contribution à la pathologie des parotides.
Presse méd. 138 (1922)

41. EIGLER,G., und H.G. BOENNINGHAUS:
Parotisschwellungen bei Dystrophikern.
Ärztl.Wschr. 45 (1948)

42. ERSHOFF,B.H., and E.LEVIN:
An orally-active, heat-labile factor in pancreas, which induced salivary gland hypertrophy in rats.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 11o, 262 (1962)

43. FIORI-RATTI,L.:
Anu. Laring. etc. 55 81-1oo (1956)

44. FISCHER,R. und K. KAWAI:
Über Veränderungen der Rattenspeicheldrüsen nach Isoproterenolinjektion.
Verh. dtsch. Ges. Path. 46, 257 (1962)

45. FLAUM,E.:
Parotishypertrophie, ein Symptom des Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 17o4 (1932)

46. FONTOYMONT,M.:
Le Mangy.
Presse méd. 19, 455 (1911)

47. FRANKE,H. und K. SEIGE:
Über Speicheldrüsenvergrößerungen bei Störungen der inneren Sekretion.
Dtsch. Z. Verdau.- und Stoffwechselkr. 1o, 51 (195o)

48. FRENZEL, zitiert nach Nr. 12

49. FREUDENBERG,E.:
Über eine Sondergruppe jugendlicher Diabetiker.
Ann.paediat. (Basel) 164, 53 (1945)

5o. GILLMAN,J., C. GILBERT and T. GILLMAN:
The Bantu salivary glands in chronic malnutrition with a brief consideration of the parenchyma-interstitial tissue relationship.
S. Afr.J. med. Sci. 12, 99 (1947)

51. GRAND,B.. and C.P. LEBLOND:
The necessity of testes and thyroid hormones for the maintenance of the serous tubules of the submaxillary gland in the male rat.
Endocrinology 45, 25o-266 (1949)

52. GOUNELLE,H.:
Un nouveau signe de la dénutrition: la parotidite de carence par carence azoteé élective.
Bull. Soc.méd. Hôp. Paris 68, 866 (1952)

53. GÜLZOW,M.:
Zur Speicheldrüsenhypertrophie als Folge der Fehlernährung.
Z. ges. inn. Med. 3, 47o (1948)

54. GUIMARAES,F.N.:
Hipertrofia cronica das parotidas, em negroes e mulatos na baixada fluminense.
Hospital (Rio de J.) 34, 439 (1948)

55. HABERLAND,H.F.O.:
Die operative Technik des Tierexperiments.
Verlag von Julius Springer,(Berlin 1926)

56. HAEMMERLI,A.:
Die Speicheldrüsenhyperplasie und Erkrankungen endokriner Drüsen.
Dtsch. Arch. klin. Med. 133, 111 (1920)

57. HANDELMAN,Ch.S., and H. WELLS:
Histologic and histochemical studies of salivary gland growth.
J. dent. Res. 4o, 683 (1961)

58. HANDELMAN,Ch.S., and H. WELLS:
Morphological and histochemical studies of experimentally enlarged and atrophied salivary glands of rats.
Amer. J. Anat. 112, 65 (1963)

59. HARDIN,A.:
Connection between the parotid glands and the generative organs.
Lancet I 374 (1886)

6o. HARVEY,H.:
Sexual dimorphism of submaxillary glands in mice in relation to reproductive maturity and sex hormones.
Physiol. Zool. 25,2o5 (1952)

61. HEMENWAY,W.G., and G.W. ALLEN:
Chronic enlagement of the parotid gland: hypertrophie and fatty infiltration.
Laryngoscope (St. Louis) 69, 15o8 (1959)

62. JANSEN,H.H.:
Parotisveränderungen bei Lebercirrhose.
Verh. dtsch. Ges. Path. 42, 252 (1959)

63. JUNGQUEIRA,L.C., A.FAJER, M. RABINOVITCH and L. FRANKENTHAL:
Biochemical and histochemical observations on the sexual dimorphism of mice submaxillary glands.
J. cell. comp. Physiol. 34, 129 (1949)

64. KANTHER,R.:
Parotidenschwellung bei Inanitionsdystrophie.
Z. ges. inn. Med. 3, 87 (1948)

65. KARLSON,P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler.
Georg Thieme 317-32o (1977)

66. KATSILAMBROS,L.:
Asymptomatic enlargement of the parotid glands.
J. Amer. med. Ass. 178, 513 (1961)

67. KENAWY,M.R.:
Endemic enlargement of parotid gland in egypt.
Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg. 31,339 (1937)

68. KITTEL,R.:
Morphologische Untersuchungen über den Sexualdimorphismus der großen Kopfspeicheldrüsen der Säugetiere.
Fortschr. Med. 8o, 867 (1962)

69. KLEY,W.:
Klinik und Differenzialdiagnose der Speicheldrüsenschwellungen.
Münch. med. Wschr. 997 (1959)

7o. KMOCH,N., D. SCHLEGEL und P. THITIKUNRAT:
Tiermodell zur Ätio-Pathogenese der Sialadenose.
Dtsch. zahnärztl. Z. 32, 726-728 (1977)

71. KORP,W.:
Zur sogenannten Parotishypertrophie.
Med. Klin. 1325 (1953)

72. KRIDAKORN,O., G.A.SCHNEYER and L.H. SCHNEYER:
Amylase activity of rat submaxilary gland following epinephrine administration.
J. dent. Res. 4o, 737 (1961)

73. KÜTTNER.:
Zitiert nach Nr. 12.

74. LACASSAGNE,A.:
Dimorphisme sexuel de la glande sous-maxillaire chez la souris.
C. r. Séance. Biol. 133, 18o-182 (194o)

75. LANG,F.J.:
Pathologische Anatomie der großen Kopfspeicheldrüsen.
Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. V/2 Springer (Berlin 1929)

76. LANGER,E.:
Zur Pathologie der Speicheldrüsen.
Fortschr. Kiefer- u. Gesichtschir.
6, 211 (196o)

77. LUCKNER,H. und K. SCRIBA:
Speicheldrüsenvergrößerungen beim experimentellen Ernährungsödem.
Ärztl. Wschr. 3, 519 (1948)

78. MARSIDEN,A.T.H.:
Distinctive features of tumours of salivary glands in Malaya.
Brit. J. Cancer 5, 375 (1951)

79. McCANCE,R.A., R.F.A. DEAN and A.M. BARETT:
Enlargement of the parotid glands.
Spec. Rep. Ser. Med. Res. Coun.
275, 135-139 (1951)

8o. MELLINGHOFF,K.:
Parotishypertrophie und Zuckerkrankheit
Klin.Wschr. 652 (1948)

81. MELLINGHOFF,K. und H.H. HILDEBRANDT:
Zur Pathologie der Ohrspeicheldrüse Hungerkranker.
Ärztl.Wschr. 464 (1949)

82. MOHR,L.:
Zschr. Gebh. u. Gyn. 74, 4o8 (1913)

83. MOLINIER,A., R. MAITRE et COIRAULT:
Syndrome carentiel fruste avec parotidite dans un cas de dysenterie bacillaire chronique.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 68, 481 (1952)

84. NAGEL,J.:
Zschr. klin. Med. 83, 358 (1916)

85. ORBAN,B.J.:
Oral histology and embryology.
The C.V. Mosby Company Saint Louis,
7th Edition (1972)

86. PARKS,H.F.:
Morphological study of the extrusion of secretory materials by the parotid glands of mouse and rat.
J. ultrastructure Res. 6, 449-465 (1962)

87. PHILLIPS,L.G.:
Parotid swelling associated with lactation.
Amer. J. Obstet. Gynec. 22, 434 (1931)

88. PUSKULLIAN,L.:
Salivary electrolyte changes during the normal menstrual cycle.
J.Dent. Res. 51, 1212-1217 (1972)

89. RACINE,W.:
Le syndrome salivaire prémenstruel.
Schweiz. med. Wschr. 12o4 (1939)

90. RAUCH,S.:
Zur Differentialdiagnose chronisch-rezidivierender Speicheldrüsenschwellungen.
Pract. oto-rhino-laryng. (Basel)
18, 272 (1956)

91. RAUCH,S.:
Die Speicheldrüsen des Menschen.
Georg Thieme (Stuttgart 1959)

92. RAUCH,S.:
a) Zur Physiologie und Pathophysiologie der menschlichen Speicheldrüsen.
Fortsch. Kiefer- u. Gesichtschir. 6, 201 (1960)

b) Sialosen
Fortschr. Kiefer- u. Gesichtschir, 6, 257 (1960)

93. RAYNAUD,J.:
Action locale de la testosterone injectée dans la glande sous-maxillaire de la souris.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 230, 2045-2047 (1950)

94. RAYNAUD,J.:
Controle hormonal de la glande sous-maxillaire de la souris.
Bull. biol. France Belg. 94, 399 (1960)

95. REDON,H.:
Chirurgie des glandes salivaires.
Monographies chirurgicales Masson et Cie
(Paris 1955)

96. RÖMER,C.:
Mitt. a.d. Grenzgebiet d. Med.u. Chir.
40, 465 (1927)

97. ROMEIS,B.:
Mikroskopische Technik.
Oldenburg-Verlag, München-Wien (1968)

98. ROTHBELL,E.N. and J.J. DUGGAN:
Enlargement of the parotid gland in disease of the liver.
Am. J. Med. 22, 367-372 (1957)

99. SALOMON,T.:
Enlarged parotids and Pellagra.
J.trop.Med. Hyg. 61, 253 (1958)

1oo. SANDSTEAD,H.R., C.J. KOEHN and S.M. SESSIONS:
Engargement of the parotid gland in malnutrition.
Amer. J. clin. Malnutr. 3, 198 (1955)

1o1. SANDWITH,F.M.:
Medical disease in Egypt.
I, 295 (London 19o5)

1o2. SCHMIDT,E.S.G.:
Der Einfluß des Winterschlafes,des Megaphen-
schlafes, des Hungerns und der verschiedenen
Kostarten auf die Speicheldrüsen von Myoxus,
Erinaceus Europaeus und Mus Rattus.
Z. Zellforsch. 5o, 143 (1959)

1o3. SCHNEYER,CH.A.:
Salivary gland-changes after isoproterenol-
induced enlargement.
Am. J. Physiol. 2o3 , 232 (1962)

1o4. SCHÜTZ,E., H. CASPERS und E.J. SPECKMANN:
Physiologie
Urban u. Schwarzenberg 175-191 (1978)

1o5. SEIFERT,G.:
a) Über Spontanveränderungen der großen Kopf-
speicheldrüsen bei Laboratoriumstieren.
Beitr. path. Anat. 123, 299 (196o)

b) Veränderungen der großen Kopfspeicheldrüsen
nach experimenteller Äthionineinwirkung.
Virchows Arch. path. Anat. 333, 497 (196o)

c) Pathologie und Ätiologie der Speicheldrüsen-
schwellungen.
Dtsch. Zahnärztebl. 14, 784-79o (196o)

1o6. SEIFERT,G.:
a) Zur Pathogenese der Speicheldrüsen-
schwellung (Sialadenose).
Verh. dtsch. Ges. Path. 46, 25o (1962)

b) Experimentelle Proteo-Dyschylien in den
Kopfspeicheldrüsen.
Beitr. path. Anat. 126, 28o (1962)

c) Speicheldrüsenhyperplasien durch Noradrenalin.
Naturwissenschaften 49, 259 (1962)

1o7. SEIFERT,G.:
Sekretionsstörungen (Dyschylien) der Speicheldrüsen.
Ergeb. allg. Pat. path. Anat. 44, 1o3-1o9 (1964)

1o8. SELYE,H., R.VEILLEUX and M.CANTIN:
Excessive stimulation of salivary gland growth by isoproterenol.
Science 133, 44 (1961)

1o9. SHAFER,W.G. and J.C. MUHLER:
Effect of gonadectomy and sex hormones on the structure of the rat salivary glands.
J. Dent. Res. 32, 262-268 (1953)

11o. SHAFER,W.G., P.G. CLARK and J.C. MUHLER.
Salivary gland function in the rat.
Protease and arginase activity of submaxillary glands and whole saliva.
J. dent. Res. 38, 121-127 (1959)

111. SHAFER,W.G. and J.C. MUHLER:
Endocrine influences upon the salivary glands.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 85, 215 (196o)

112. SHAKLEFORD,J.M. and W.H. WILBORN:
Structural and histochemical diversity in mammalian salivary glands.
Ala. J. med. Sci. 5 18o-2o3 (1968)

113. SILBERNAGEL,S. und A. DESPOPOULOS:
Taschenatlas der Physiologie.
Thieme 222 (1979)

114. SNELL,R.S.:
The effect of preganglionic parasympathectomy on the structure of the submandibular and sublingual salivary glands of the rat.
Z. Zellforsch. 52, 686 (196o)

115. SPOSITO,M.:
L'ingrossamento delle parotidi nella cirrosi del fegato.
Rif. med. 58, 646 (1942)

116. SPOSITO,M. e R. CHETI:
Significato dell'ingrossamento della parotide nella cirrosi epatica.
Rif. med. 65, 125o (1951)

117. SPRINZEL,H.:
Parotisvergrößerung bei Fettleibigen.
Wien. klin. Wschr. 25, 19o1 (1912)

118. SREEBNY,L.M., J. MEYER, E. BACHEM and J.P. WEINMANN:
Postnatal changes in proteolytic activity and in the morphology of the submaxillary gland in male and female albino rats, growth.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 19, 57-74 (1955)

119. SREEBNY,L.M.:
Studies of salivary gland proteases.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 85, 182 (196o)

12o. SREEBNY,L.M. and J. MEYER:
Hormones inanition and salivary glands.
In: Salivary glands and their secretions.
Pergamon Press. 83-1o3 (New York 1964)

121 TAKAOKA,Y., T. YAMAGUCHI and K. KOSAKA:
Relation of the parotid gland to serum protein and malnutrition.
Tohoku J. exp. Med. 57, 9 (1952)

122. THITIKUNRAT,P.:
Zur Morphologie der Rattenparotis unter Aludrineinfluß.
Gegenbaurs morph. Jahrb. 123, 867-88o (Leipzig 1977)

123. THOMAS,J.:
Contribution à l'étude des parotidoses de dénutrition.
Direction générale de la santé publique. (Dakar 1955)

124. TRAUTMANN,F. und R. KANTHER:
Über Parotidenschwellungen, Pankreatitis, Gynäkomastie.
Z. ges. inn. Med. 2, 582 (1947)

125. TROWELL,H.C., and J.N. DAVIES:
Kwashiorkor. I.Nutritional background, history, distribution and incidence.
Brit. med. J.II, 796 (1952)

126. TROWELL,H.C., and J.N. DAVIES and R.F.A. DEAN:
Kwashiorkor. II. Clinical picture, pathology and differential diagnosis.
Brit. med. J. II, 798 (1952)

127. ULLMANN,H.:
Die Stellung der Parotis im innersekretorischen System.
Klin.Wschr. 28o (1928)

128. VOSS,H. und R.HERRLINGER:
Taschenbuch der Anatomie Bd. 3
Fischer 7o (Stuttgart 1976)

129 WEGMANN,T.:
Parotishypertrophie und Dupuytrensche
Kontraktur bei Lebercirrhose.
Münch. med. Wschr. 196o (1926)

13o. WELLS,H. and P.L. MUNSON:
Effect of thyroxine on the weight of
submaxillary salivary glands.
J. Dent. Res. 37, 55 (1958)

131. WELLS,H., S.J. ZACKIN, P. GOLDHABER and P.L. MUNSON:
Increase in weight of the submandibular
salivary glands of rats following periodic
amputation of the empted portion of the
incisor teeth.
Amer. J. Physiol. 196, 827 (1959)

132. WELLS,H.:
Inbition by surgical procedures and drugs
of accelerated growth of salivary glands
of rat.
Amer. J. Physiol. 199, 1o37 (196o)

133. WELLS,H. and P.L. MUNSON:
Experimental enlargement of submandibular
salivary glands of rats.
Amer. J. Physiol. 199, 63 (196o)

134. WELLS,H. and CH.S. HANDELMAN:
Sympathetic nervous system regularion of
salivary gland growth.
J. dent. Res. 4o, 74o (1961)

135. WELLS,H., P.L.MUNSON and E. MILGRAM:
Regulation by sympathetic nervous system
of accelerated growth of salivary glands of rats.
Amer. J. Physiol. 2o1, 7o7 (1961)

136. WELLS,H.:
Submandibular salivary gland weight increase by
administration of isoproterenol to rats.
Amer. J. Physiol. 2o2, 425 (1962)

137. WELLS,H.:
Salivary gland enlargement in rats after ad-
ministration of theophylline.
Amer. J. Physiol. 212, 1293-1296 (1967)

138. WHITE,S.C. and B.D. MUDD:
Hormonal regulation of submandibular salivary gland morphology and anti-enicity in rats.
Arch. oral. Biol. 2o 817-875 (1975)

139 WINKELMANN,M.:
Beiderseitige (symmetrische) "Pseudo-Parotitis".
Zbl. Chir. 72, 1265 (1947)

14o. ZITKA,E.:
Speicheldrüsenerkrankungen
Öst. Z. Stomat. 48, 29o-297 (1951)

LEBENSLAUF

Am 26. Mai 1956 wurde ich Winfried Werner Scheitza, in Bautzen als Sohn des Wilhelm Ludwig Scheitza und seiner Frau Christel Elisabeth geb. Lukasczyk geboren.

Von 1963 - 1966	kath. Volksschule Ebingen
Von 1966 - 1975	Gymnasium Ebingen
Juni 1975	Reifeprüfung
Von 1975 - 1976	Grundwehrdienst
Von 1977 - 1978	wissenschaftlicher Mitarbeiter im Aussendienst bei Byk-Gulden (Konstanz)
Sommersem. 1978	Studium der Zahnmedizin an der Universität Tübingen
März 1979	Vorphysikum
Oktober 1980	Zahnärztliche Vorprüfung
9. Juni 1983	Staatsexamen

Herrn Prof.Dr. E. Steinbach danke ich für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei den Fotoarbeiten sowie für die Hilfe bei der Deutung der Ergebnisse.

Frau Köpschall und Fräulein Dengler danke ich für die Tips bei der histologischen Aufbereitung.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45